

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

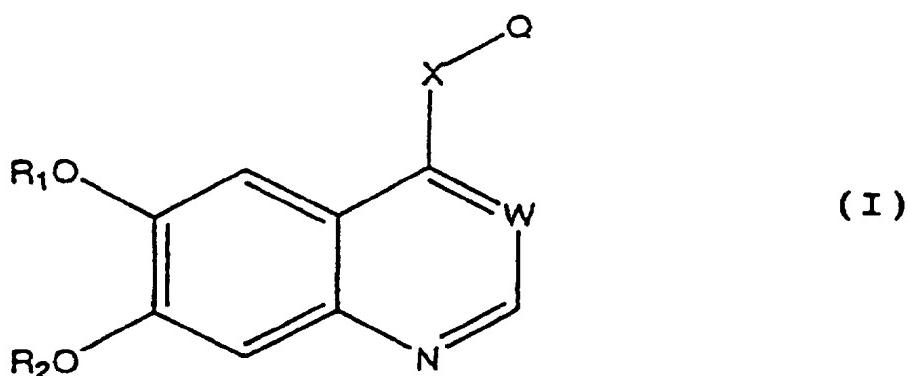
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6 C07D 215/20, 215/22, 215/36, 239/74, 239/88, 239/93, 401/12, 405/12, 409/12, 491/056, A61K 31/47, 31/505	A1	(11) 国際公開番号 WO97/17329 (43) 国際公開日 1997年5月15日(15.05.97)
(21) 国際出願番号 PCT/JP96/03229		(74) 代理人 弁理士 佐藤一雄, 外(SATO, Kazuo et al.) 〒100 東京都千代田区丸の内三丁目2番3号 富士ビル323号 協和特許法律事務所 Tokyo, (JP)
(22) 国際出願日 1996年11月5日(05.11.96)		
(30) 優先権データ 特願平7/313555 1995年11月7日(07.11.95) 特願平8/62121 1996年2月23日(23.02.96)	JP	(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO特許 (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), ヨーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 麒麟麦酒株式会社(KIRIN BEER KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP] 〒104 東京都中央区新川二丁目10番1号 Tokyo, (JP)		
(72) 発明者 ; および		
(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 久保和生(KUBO, Kazuo)[JP/JP] 大山伸一(OHYAMA, Shinichi)[JP/JP] 清水寿通(SHIMIZU, Toshiyuki)[JP/JP] 西島羽剛(NISHITOBA, Tsuyoshi)[JP/JP] 加藤慎一郎(KATO, Shinichiro)[JP/JP] 室岡秀子(MUROOKA, Hideko)[JP/JP] 小林好子(KOBAYASHI, Yoshiko)[JP/JP] 〒370-12 群馬県高崎市宮原町3番地 麒麟麦酒株式会社 医薬探索研究所内 Gunma, (JP)		添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title: **QUINOLINE DERIVATIVES AND QUINAZOLINE DERIVATIVES INHIBITING AUTOPHOSPHORYLATION OF GROWTH FACTOR RECEPTOR ORIGINATING IN PLATELET AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THE SAME**

(54) 発明の名称 血小板由来成長因子受容体自己リン酸化を阻害するキノリン誘導体ならびにキナゾリン誘導体およびそれらを含有する薬学的組成物

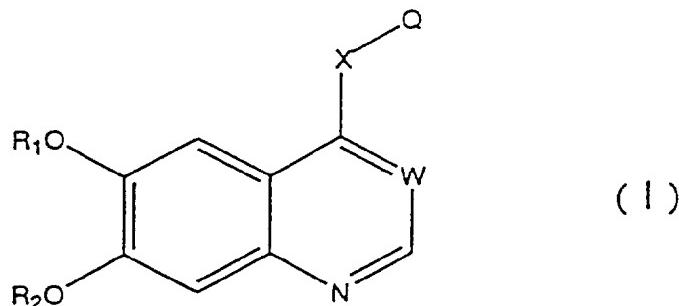


(57) Abstract

Novel quinoline derivatives and quinazoline derivatives represented by general formula (I) which have an inhibitory effect on the autophosphorylation of growth factor receptors originating in platelets and pharmaceutically acceptable salts thereof; pharmaceutical compositions containing these compounds; and a method for treating diseases relating to the abnormal proliferation of cells such as the proliferation of tumors, wherein R₁ and R₂ represent each H or C₁₋₄ alkyl, or R₁ and R₂ together form C₁₋₃ alkylene; X represents O, S or CH₂; W represents CH or N; and Q represents substituted aryl or substituted heteroaryl.

(57) 要約

本発明は、下式(I)：



[式中、R₁、R₂は個別にHまたはC₁—C₄アルキルであるか、あるいはR₁とR₂は一緒になってC₁—C₃のアルキレンを形成するものであり、XはO、SまたはCH₂であり、WはCHまたはNであり、Qは置換されたアリール基または置換されたヘテロアリール基である]で表わされる血小板由来成長因子受容体自己リン酸化の阻害作用を有する新規キノリン誘導体ならびにキナゾリン誘導体、およびそれらの薬学的に許容できる塩、並びにこれら化合物を含有する薬学的組成物、および腫瘍の増殖などの細胞の異常増殖にかかる疾病の治療方法に関するものである。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

A L	アルバニア	E E	エストニア	L R	リベリア	R U	ロシア連邦
A M	アルメニア	E S	スペイン	L S	レソト	S D E	スードアン
A T	オーストリア	F I	フィンランド	L T	リトアニア	S E G	スウェーデン
A U	オーストラリア	F R	フランス	L U	ルクセンブルグ	S S G	シンガポール
A Z Z	オゼルバイジャン	G A	ガボン	L V	ラトヴィア	S S K	スロヴェニア共和国
B B B	バルバドス	G B	イギリス	M C	モナコ	S N Z	セネガル
B E E	ベルギー	G E	グルジア	M D	モルドバ	S W J	スワジランド
B F F	ブルガニア・ファン	G H	ガーナ	M G	マダガスカル	T D	チャード
B G G	ブルガリア	G N	ギニア	M K	マケドニア旧ユーゴスラ	T G	トーゴ
B J J	ベナン	G R	ギリシャ	V I	ヴィア共和国	T J	タジキスタン
B R Y	ブラジル	H U	ハンガリー	M L	マリ	T M	トルクメニスタン
B Y Y	ペラルーシ	I E	アイルランド	M N	モンゴル	T R	トルコ
C A C	カナダ	I S	アイスランド	M R	モーリタニア	T T	トリニダード・トバゴ
C F C	中央アフリカ共和国	I T	イタリー	M W	マラウイ	U A	ウクライナ
C G C	コンゴー	J P	日本	M X	メキシコ	U G S	ウガンダ
C H C	スイス	K E	ケニア	N E	ニジェール	U U S	米国
C I C	コート・ジボアール	K G	キルギスタン	N L O	オランダ	U U Z	ウズベキスタン共和国
C M C	カムルーン	K P	朝鮮民主主義人民共和国	N O Z	ノルウェー	V V N	ヴィエトナム
C N C	中国	K R	大韓民国	N P L	ニュージーランド	Y Y U	ユーゴスラビア
C Z C	チエコ共和国	K Z	カザフスタン	P R O	ポーランド		
D E D	ドイツ	L K	シンジタイン		ポルトガル		
D K D	デンマーク				ルーマニア		

明細書

血小板由来成長因子受容体自己リン酸化を阻害するキノリン誘導体
ならびにキナゾリン誘導体およびそれらを含有する薬学的組成物

技術分野

本発明は、異常な細胞増殖に対する阻害作用を有する新規なキノリン誘導体ならびにキナゾリン誘導体、およびそれらの薬学的に許容できる塩に関する。さらに詳細には、本発明は、血小板由来成長因子受容体自己リン酸化阻害作用を有するキノリン誘導体ならびにキナゾリン誘導体、およびそれらの薬学的に許容できる塩に関する。

背景技術

細胞の増殖においては、インスリン、上皮細胞成長因子あるいは血小板由来成長因子(platelet-derived growth factor, 以下PDGFと略す)などの成長因子が重要な役割を果たしており、中でもPDGFは強力な細胞増殖因子として細胞の増殖・分化調節に関わっていることが知られている(Cell, 46, 155(1986))。しかしながら、白血病、癌、乾癬、糸球体腎炎、臓器線維症、アテローム性動脈硬化症、経皮的冠動脈形成術やバイパス形成術後の再狭窄、関節リウマチなどの疾患や病態においては、病態部位におけるPDGFやPDGF受容体の異常産生が生じており、これらの疾患においては病態箇所での細胞の異常増殖状態が観察される。即ちこれはPDGFやPDGF受容体の過剰産生に伴う細胞増殖シグナルの過剰状態であり、これらの病態を改善するためには細胞増殖シグナルの伝達を抑制する必要がある。

一つの試みとして、抗PDGF抗体の投与により病態における細胞の異常増殖を抑制した例が報告されている(J. Exp. Med., 175, 1413(1992))が、抗PDGF抗体がタン

パク質分子であるため、治療薬として用いるには生体内での安定性や投与方法等に問題がある。

一方、細胞においてはPDGFがPDGF受容体に結合することによりこの受容体に存在するチロシンキナーゼが活性化することが知られている。この受容体チロシンキナーゼは受容体自体の自己リン酸化を介する細胞内のシグナル伝達に関与しており細胞増殖に重要な役割を果たしている。病態時においてはこの細胞内シグナル伝達が過剰状態に陥っていると考えられる。従って、PDGFによる細胞増殖シグナル伝達を抑制するもう一つの試みとして、PDGF受容体自己リン酸化の阻害が考えられる。

低分子化合物であるPDGF受容体自己リン酸化阻害剤を用いて細胞増殖を制御した例は文献に示されている(Cancer Research, 54, 6106(1994)、Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 92, 2558(1995))。以上のことから、PDGF受容体自己リン酸化阻害剤が白血病、癌、乾癬、糸球体腎炎、臓器線維症、アテローム性動脈硬化症、経皮的冠動脈形成術やバイパス形成術後の再狭窄、関節リウマチなどの多くの疾患に有用であると考えられる。

従来公知のPDGF受容体自己リン酸化阻害剤としては、例えば、3-アリールキノリン類として、J. Med. Chem., 37, 2627(1994), J. Med. Chem., 37, 2129(1994)、および特表平6-507643号公報、3-アリールキノキサリン類として、Cancer Research, 54, 6106(1994) および4-ピリジル-2-アリールピリミジン類として、Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 92, 2558(1995) が知られている。

しかしながら、アリール基またはヘテロアリール基と、キノリン骨格またはキナゾリン骨格の4位とが1個の酸素原子、硫黄原子または炭素原子を介して結合した構造を有し、かつPDGF受容体自己リン酸化の阻害作用を有する化合物は、本発明者らの知る限りにおいて、これまで全く知られていない。

また、従来公知のキノリン誘導体としては、特公平1-246263号公報に

記載されている {4-[(7-クロロ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} (4-フルオロフェニル) メタノンが知られている。この公知化合物は、殺真菌剤として用いられるものであり、PDGF受容体自己リン酸化阻害作用に関する報告はない。

また、4-アリールキノリンに関するものとして、J. Med. Chem., 14, 1060(1971), Acta Chim. Hung., 112, 241(1983)、特公昭63-51375号公報、ドイツ特許第3101544号、特公平1-246263号公報、米国特許3936461号が知られている。これら公知化合物は、各々血圧降下剤またはその製造中間体、有害生物防除剤、植物成長調整剤、殺真菌剤またはアンギナ治療薬として報告されており、PDGF受容体自己リン酸化阻害作用に関する報告はない。

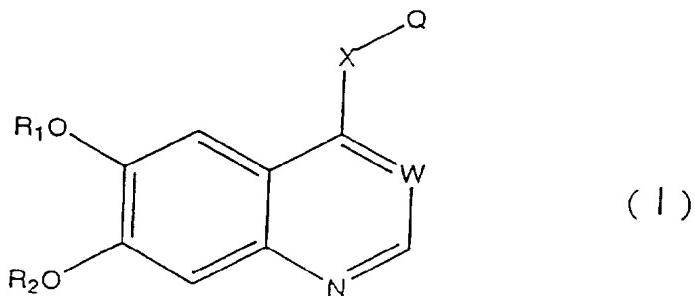
よって、PDGF受容体自己リン酸化の阻害作用を有する新規化合物を開発し得たならば、産業上益することは多大であろう。

本発明は、PDGF受容体自己リン酸化の阻害作用を有する新規化合物を提供することを主たる目的とする。

発明の開示

本発明者らは、上記の目的を達成するために鋭意研究を重ねた結果、アリール基またはヘテロアリール基と、キノリン骨格またはキナゾリン骨格の4位とが1個の酸素原子、硫黄原子または炭素原子を介して結合した構造を有する化合物が、その目的に適ったものであることを見出し、この知見に基づいて本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は、次式(I)で表わされるキノリン誘導体ならびにキナゾリン誘導体およびそれらの薬学的に許容できる塩を提供するものである。

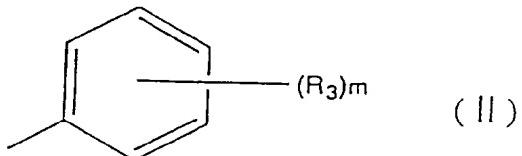


[式中、 R_1 および R_2 は個別に H、 $C_1 - C_5$ アルキルであるか、あるいは R_1 と R_2 は一緒になって $C_1 - C_3$ のアルキレンを形成するものであり、W は CH または N であり、

1 WがCHの場合、

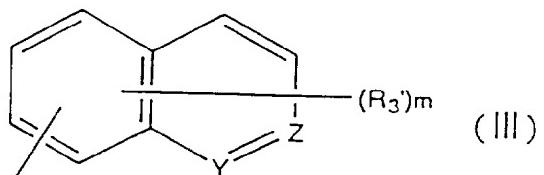
(a) XはOまたはSであり、Qは、

式 (II) :



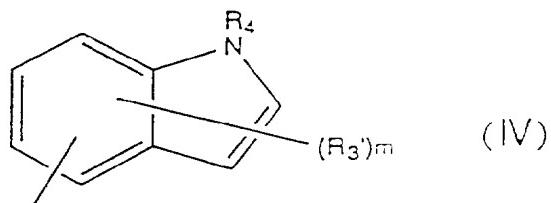
[式中、mは1、2または3であり、 R_3 は個別に CN、OH、ハロゲン、 $C_1 - C_5$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシまたは $C_2 - C_4$ アシルである] で示されるフェニル基であるか、

式 (III) :



[式中、mは既述の定義と同義であり、R₃'は個別にOH、C₁—C₅アルキル、C₁—C₄アルコキシであり、Y、Zは同時にまたは個別にNまたはCHである]で示される基であるか、

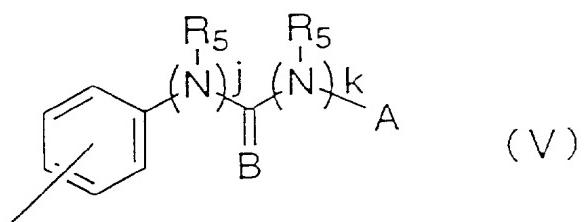
式 (IV) :



[式中、mおよびR₃'は既述の定義と同義であり、R₄はH、C₁—C₅アルキルまたはC₂—C₄アシルである]で示される基であり、

(b) XはO、SまたはCH₂であり、Qは、

式 (V) :

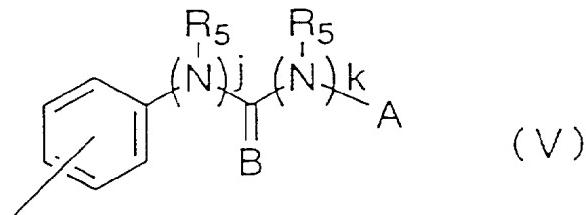


[式中、jおよびkは個別に0または1であり、R₅は個別にHまたはC₁—C₄アルキルであり、AはC₁—C₈アルキル、C₁—C₅アルケニル、環状(C₃—C₁₀)アルキル、C₁—C₄アルコキシカルボニル、フェニル、ナフチル、フリル、チエニル、ベンゾイル、置換ベンゾイルまたはC₂—C₄アシルであるか、1個または2個の窒素原子を有し、かつ、場合により窒素、酸素および硫黄から選択されるもう1個のヘテロ原子を有していてもよい5—または6—

員の単環式のヘテロアリール基あるいは9-または10-員の双環式のヘテロアリール基であり、Aで表わされるこれらのアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基は、CN、NO₂、OH、NH₂、ハロゲン、C₁-C₅アルキル、環状(C₃-C₁₀)アルキル、C₁-C₄アルコキシ、C₁-C₄アルコキシカルボニル、C₁-C₅アシル、C₁-C₅アシロキシ、C₁-C₃アルキレンジオキシ、C₁-C₄アルキルアミノ、ジ-(C₁-C₄アルキル)アミノ、CO₂H、CONH₂、N-(C₁-C₄アルキル)アミド、N、N-ジ-(C₁-C₄アルキル)アミド、C₂-C₄アルキルアミド、トリフルオロメチル、C₁-C₄アルキルチオ、フェニル、置換フェニル、フェノキシ、置換フェノキシ、フェニルチオ、置換フェニルチオ、フェニル(C₁-C₄アルキル)、置換フェニル(C₁-C₄アルキル)、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、モルホリニル、キノリル、キナゾリニル、ベンゾイル、置換ベンゾイルまたはC₂-C₄アシルから選択される1~5個の置換基を有していてもよく、Bは、O、S、NH、NCN、NR₆またはNOR₆(ここで、R₆はC₁-C₅アルキルである)である]である。

2. WがNの場合、XはO、SまたはCH₂であり、Qは、

式(V) :



[式中、j、k、R₅、AおよびBはいずれも既述の定義と同義である]である。}。

発明を実施するための最良の形態

I. 本発明の化合物

本発明の化合物は前記式（I）で表わされるものであり、式中のR₁、R₂、W、X、Q、R₃、R_{3'}、R₄、R₅、R₆、Y、Z、A、B、m、jおよびkは前記において定義した通りである。

本明細書における下記の置換基は、具体例で示すと次のとおりである。

ハロゲン：クロロ、ブロモ、フルオロ、ヨード；

C₁—C₅アルキル：メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s—ブチル、t—ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、t—ペンチル；

環状(C₃—C₁₀)アルキル：シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、アダマンチル；

C₁—C₄アルコキシカルボニル：メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、s—ブトキシカルボニル、t—ブトキシカルボニル；

C₁—C₃アルキレンジオキシ：メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、プロピレンジオキシ；

C₁—C₄アルコキシ：メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、s—ブトキシ、t—ブトキシ；

C₂—C₄アシル：アセチル、プロピオニル、ブチリル；

C₁—C₄アルキルアミノ：メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、s—ブチルアミノ、t—ブチルアミノ；

ジー(C₁—C₄アルキル)アミノ：ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ；

$C_2 - C_4$ アルキルアミド：アセトアミド、プロピオンアミド、ブチラミド；

$C_1 - C_4$ アルキルチオ：メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピロチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、s-ブチルチオ、t-ブチルチオ；

置換フェニル：CN、NO₂、OH、NH₂、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、環状($C_3 - C_{10}$)アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_3$ アルキレンジオキシ、 $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、ジ-($C_1 - C_4$ アルキル)アミノ、 $C_2 - C_4$ アルキルアミド、トリフルオロメチル、 $C_1 - C_4$ アルキルチオ、フェニル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニル($C_1 - C_4$ アルキル)、ベンゾイルまたは $C_2 - C_4$ アシルの中から選ばれる3個までの基によって置換されているフェニル基；

置換フェノキシ：CN、NO₂、OH、NH₂、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、環状($C_3 - C_{10}$)アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_3$ アルキレンジオキシ、 $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、ジ-($C_1 - C_4$ アルキル)アミノ、 $C_2 - C_4$ アルキルアミド、トリフルオロメチル、 $C_1 - C_4$ アルキルチオ、フェニル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニル($C_1 - C_4$ アルキル)、ベンゾイルまたは $C_2 - C_4$ アシルの中から選ばれる3個までの基によって置換されているフェノキシ基；

置換フェニルチオ：CN、NO₂、OH、NH₂、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、環状($C_3 - C_{10}$)アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_3$ アルキレンジオキシ、 $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、ジ-($C_1 - C_4$ アルキル)アミノ、 $C_2 - C_4$ アルキルアミド、トリフルオロメチル、 $C_1 - C_4$ アルキルチオ、フェニル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニル($C_1 - C_4$ アルキル)、ベンゾイルまたは $C_2 - C_4$ アシルの中から選ばれる3個までの基によって置換されているフェニルチオ基；

置換ベンゾイル：CN、NO₂、OH、NH₂、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキ

ル、環状 ($C_3 - C_{10}$) アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ アルコキカルボニル、 $C_1 - C_3$ アルキレンジオキシ、 $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、ジ- ($C_1 - C_4$ アルキル) アミノ、 $C_2 - C_4$ アルキルアミド、トリフルオロメチル、 $C_1 - C_4$ アルキルチオ、フェニル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニル ($C_1 - C_4$ アルキル) 、ベンゾイルまたは $C_2 - C_4$ アシルの中から選ばれる 3 個までの基によって置換されているベンゾイル基。

式 (I) で表わされる化合物は、それらの酸付加塩および塩基付加塩が有り得る。本発明の化合物は、これらの付加塩をも包含するものである。なお、これらの付加塩を含み、本発明の化合物は水和物となっていてもよい。

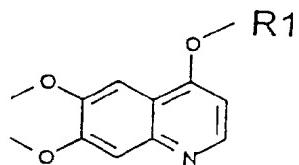
酸付加塩としては塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸、硝酸などの無機酸との塩、またはマレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、クエン酸、酢酸、乳酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸との塩が挙げられる。

また、塩基付加塩としては、例えばアルカル金属化合物（例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど）との塩、アルカリ土類金属化合物（例えば水酸化カルシウム、水酸化マグネシウムなど）との塩、アンモニウム塩、有機塩基（例えばトリエチルアミン、エタノールアミンなど）との塩などを挙げることができる。

なお、これらの付加塩を医薬として使用する場合には、酸および塩基は薬学上許容されるものでなければならぬことは言うまでもない。

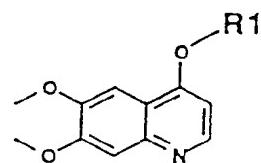
本発明の式 (I) の化合物の代表例を第 1 表に示す。なお、これらは好ましい化合物群の具体例である。

第1表



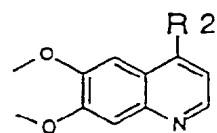
化合物番号	R1	化合物番号	R1
1		8	
2		9	
3		10	
4		11	
5		12	
6		13	
7		14	

第1表 (つづき)



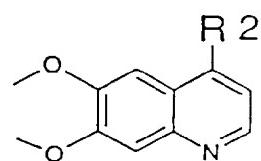
化合物番号	R1	化合物番号	R1
15		22	
16		23	
17		24	
18		25	
19		26	
20		27	
21		28	

第1表 (つづき)



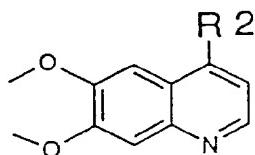
化合物番号	R2	化合物番号	R2
29		36	
30		37	
31		38	
32		39	
33		40	
34		41	
35		42	

第1表 (つづき)



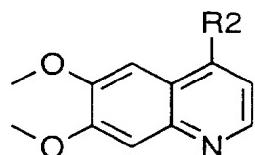
化合物番号	R2	化合物番号	R2
155		159	
156		160	
157		161	
158		162	

第1表 (つづき)



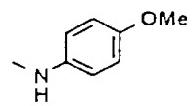
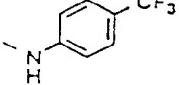
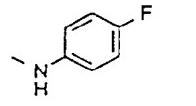
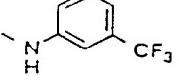
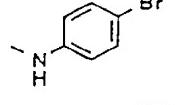
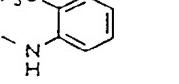
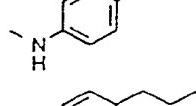
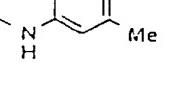
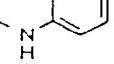
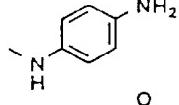
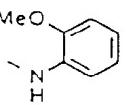
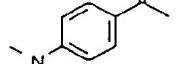
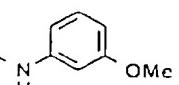
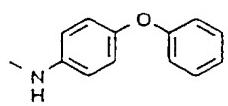
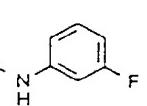
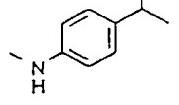
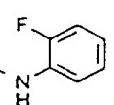
化合物番号	R2	化合物番号	R2
176		182	
177		183	
178		184	
179		185	
180		186	
181		187	

第1表 (つづき)



化合物番号	R2	化合物番号	R2
284		288	
285		289	
286		290	
287			

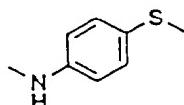
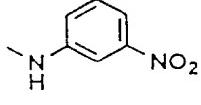
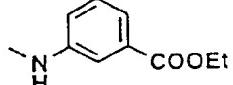
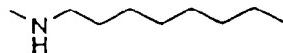
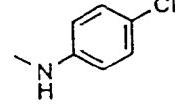
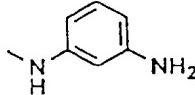
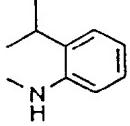
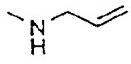
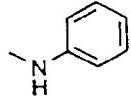
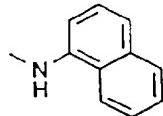
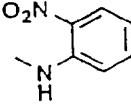
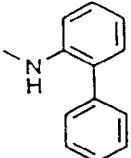
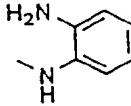
第1表(つづき)

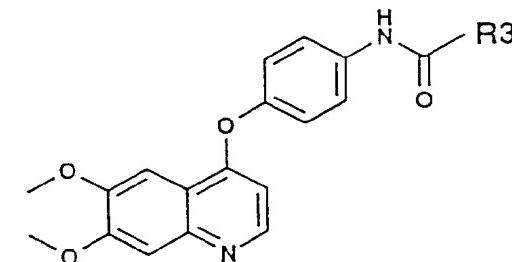
化合物番号	R3	化合物番号	R3
43		52	
44		53	
45		54	
46		55	
47		56	
48		57	
49		58	
50		59	
51		60	

第1表 (つづき)

化合物番号	R3	化合物番号	R3
61		73	
62		74	
63		75	
64		76	
65		77	
66		78	
67		79	
68		80	
69		81	
70		82	
71		83	
72		84	

第1表 (つづき)

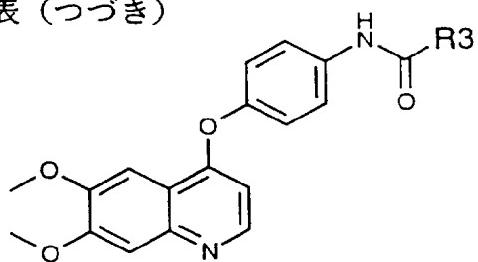
化合物番号	R3	化合物番号	R3
163		170	
164		171	
165		172	
166		173	
167		174	
168		175	
169			



第1表 (つづき)

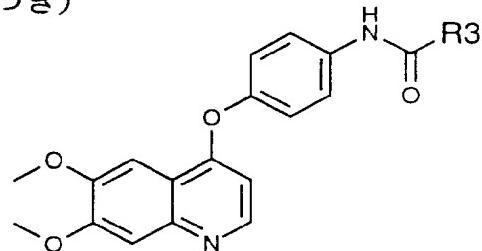
化合物番号	R3	化合物番号	R3
188		195	
189		196	
190		197	
191		198	
192		199	
193			
194			

第1表 (つづき)



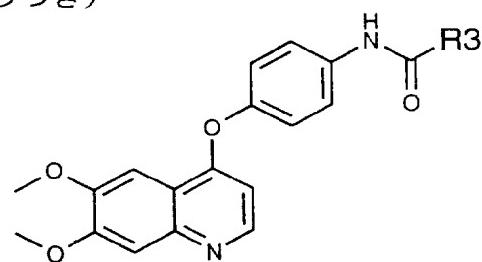
化合物番号	R3	化合物番号	R3
222		229	
223		230	
224		231	
225		232	
226		233	
227		234	
228		235	

第1表 (つづき)



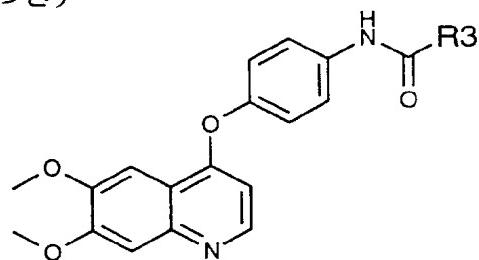
化合物番号	R3	化合物番号	R3
236		244	
237		245	
238		246	
239		247	
240		248	
241		249	
242		250	
243		251	

第1表 (つづき)



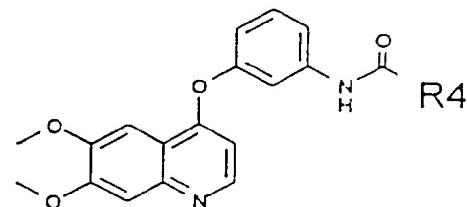
化合物番号	R3	化合物番号	R3
252		259	
253		260	
254		261	
255		262	
256		263	
257		264	
258		265	

第1表 (つづき)



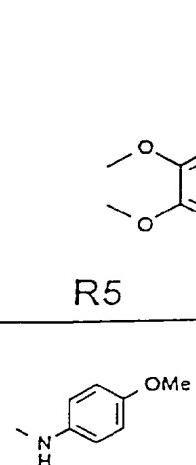
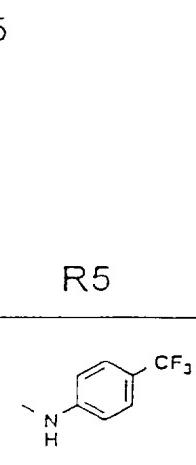
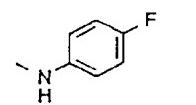
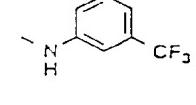
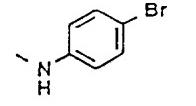
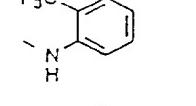
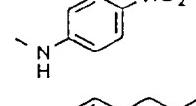
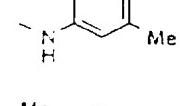
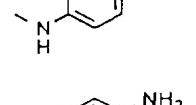
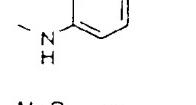
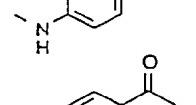
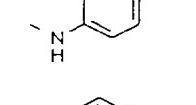
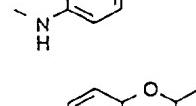
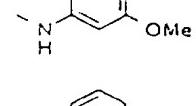
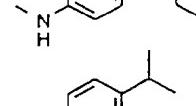
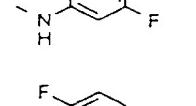
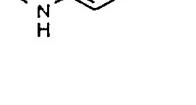
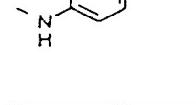
化合物番号	R3	化合物番号	R3
266		275	
267		276	
268		277	
269		278	
270		279	
271		280	
272		281	
273		282	
274		283	

第1表(つづき)

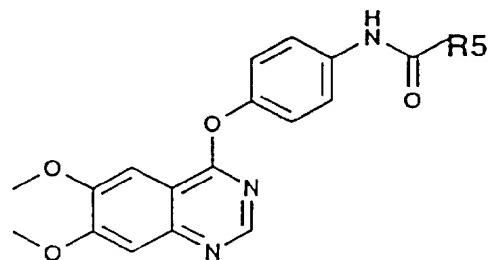


化合物番号	R4	化合物番号	R4
85		92	
86		93	
87		94	
88		95	
89		96	
90		97	
91		98	

第1表 (つづき)

化合物番号	R5	化合物番号	R5
99		108	
100		109	
101		110	
102		111	
103		112	
104		113	
105		114	
106		115	
107		116	

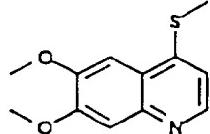
第1表 (つづき)



化合物番号	R5	化合物番号	R5
214		218	
215		219	
216		220	
217		221	

第1表 (つづき)

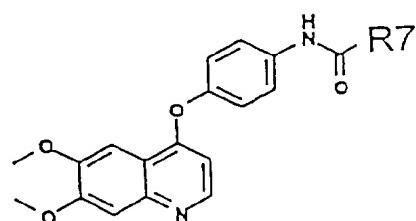
R6



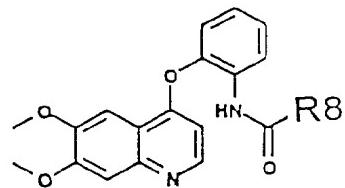
化合物番号	R6	化合物番号	R6
117		124	
118		125	
119		126	
120		127	
121		128	
122		129	
123		130	

第1表(つづき)

化合物番号	R7	化合物番号	R7
131		136	
132		137	
133		138	
134		139	
135		140	

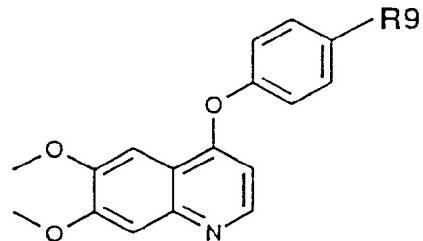


第1表 (つづき)



化合物番号	R8	化合物番号	R8
141		148	
142		149	
143		150	
144		151	
145		152	
146		153	
147		154	

第1表 (つづき)

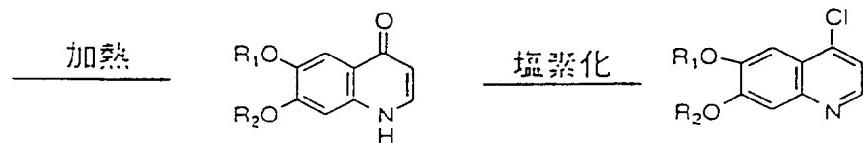
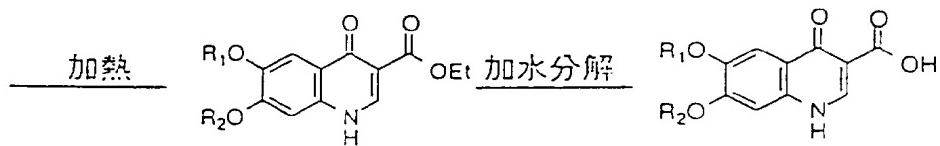
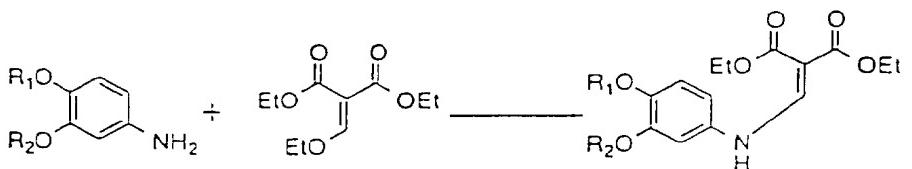


化合物番号	R9	化合物番号	R9
200		207	
201		208	
202		209	
203		210	
204		211	
205		212	
206		213	

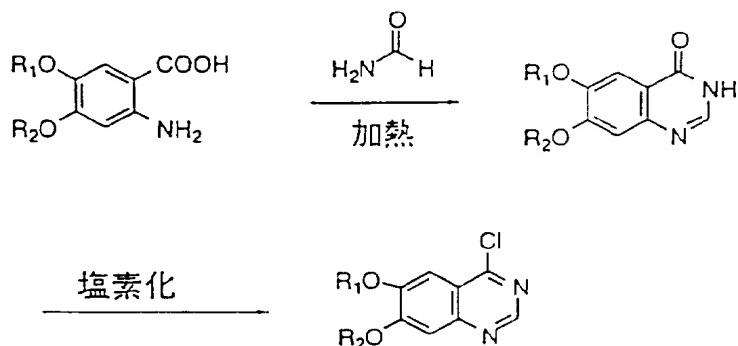
II 本発明の化合物の製造方法

本発明の化合物は、例えば下記の方法によって合成することができる。本発明の化合物の製造方法はこれらに限定されるものでないことはいうまでもない。

本発明の化合物は、いずれも文献未載の新規化合物であるが、周知の化学的手法によって製造することができる。なお、製造に際して用いる原料化合物としては、市販されているものを用いても、または必要に応じて常法により製造してもよい。例えば、原料化合物 4-クロロキノリン誘導体は各種の既知の方法によって合成することができる。例えば、Org. Synth. Col. Vol. 3, 272(1955), Acta Chim. Hung., 112, 241(1983)などの記載の方法がある。以下の実施例で使用している多くのキノリン原料化合物は、以下の反応式に従って製造することができる。



原料化合物4-クロロキナゾリン誘導体も各種の既知の方法によって合成することができる。例えば、小竹監修、大有機化学、17巻、150頁、朝倉書店(1967年発行)などの記載の方法がある。以下の実施例で使用している多くのキナゾリン原料化合物は、以下の反応式に従って製造することができる。



本発明の化合物の一般的な製造方法を以下説明する。

1 式(I)中、Qが式(II)、式(III)または式(IV)で示される場合

a. XがOである化合物の合成：

XがOである化合物は、水酸基をもつアリール化合物またはヘテロアリール化合物と、4-クロロキノリン誘導体とを縮合することによって製造することができる。

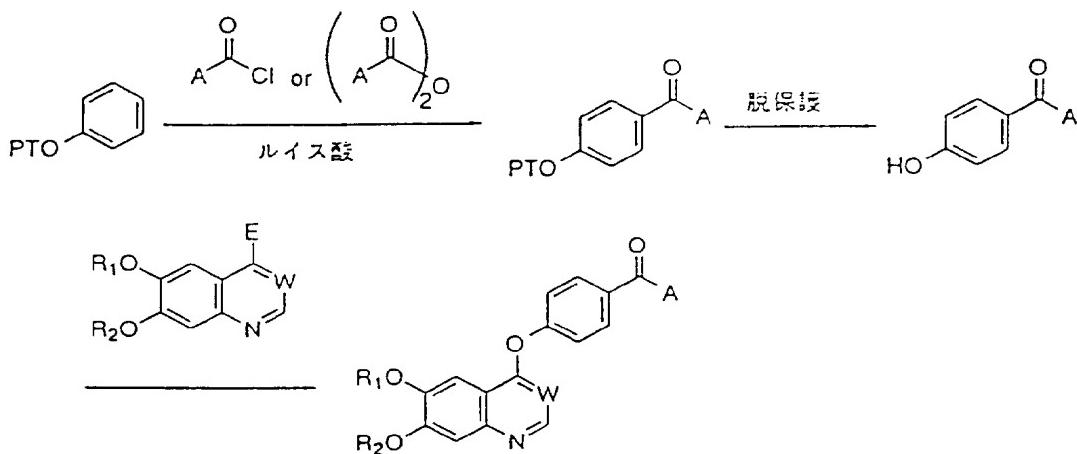
b. XがSである化合物の合成：

XがSである化合物は、XがOである化合物の製造法と同じ手法によって、チオール基をもつアリール化合物またはヘテロアリール化合物と、4-クロロキノリン誘導体とを縮合することによって製造することができる。

2 式(I)中、Qが式(V) [式(V)中、jおよびkがともに0である] で示される場合

a. XがOである化合物の合成：

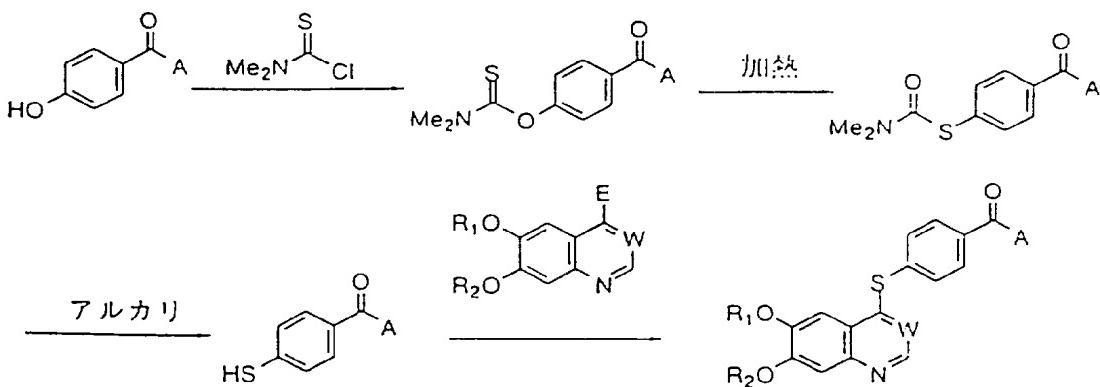
適当な保護基で水酸基が保護されたフェノールに対して、文献（例えば、J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1157(1993), Synlett, 1157(1994)）に記載されているルイス酸（例えば、希土類トリフルオロメタンスルホナート、特にスカンジウム(III) トリフルオロメタンスルホナートまたはイッテルビウム(III) トリフルオロメタンスルホナート）の存在下、フリーデル・クラフツアシル化反応を行ない、まず、アシル化物を得る。次いでこのアシル化物の水酸基の保護基を脱保護した後、4-クロロキノリン誘導体または4-クロロキナゾリン誘導体と、温度80～200°Cの範囲、好ましくは130～180°Cの範囲にて無溶媒または適当な極性溶媒中1分～5時間、好ましくは10分～1時間作用させることにより目的とする化合物を得ることができる。



[式中、A、R₁、R₂ およびWは既述の定義と同義であり、Eは脱離基（例えば、ハロゲン、メタンスルホナート、p-トルエンスルホナートまたはトリフルオロメタンスルホナートであり、好ましくは塩素である）を表わし、PTは保護基（例えば、メチル、メトキシメチル）を表わす。]

b. XがSである化合物の合成：

例えば、文献(Org. Syn., 51, 139(1971)) 記載の以下の方法によりアシルチオフェノール誘導体を合成することができる。すなわち、a. で合成可能なアシルフェノール誘導体にN, N-ジメチルチオカルバモイルクロリドを作用させてO-アリール-N, N-ジメチルチオカーバメート誘導体を生成させる。これを加熱(例えば、200-300°C)することにより酸素と硫黄が転位したS-アリール-N, N-ジメチルチオカーバメート誘導体を系内で生成させた後、アルカリ条件下で処理することにより対応するアシルチオフェノール誘導体を得る。次いで、XがOである化合物の製造法と同じ手法で、または極性溶媒(例えば、N, N-ジメチルホルムアミド)中、水酸化ナトリウムとともに温度80~150°Cの条件下、4-クロロキノリン誘導体または4-クロロキナゾリン誘導体に対してアシルチオフェノール誘導体を作用させて、目的とする化合物を製造することができる。

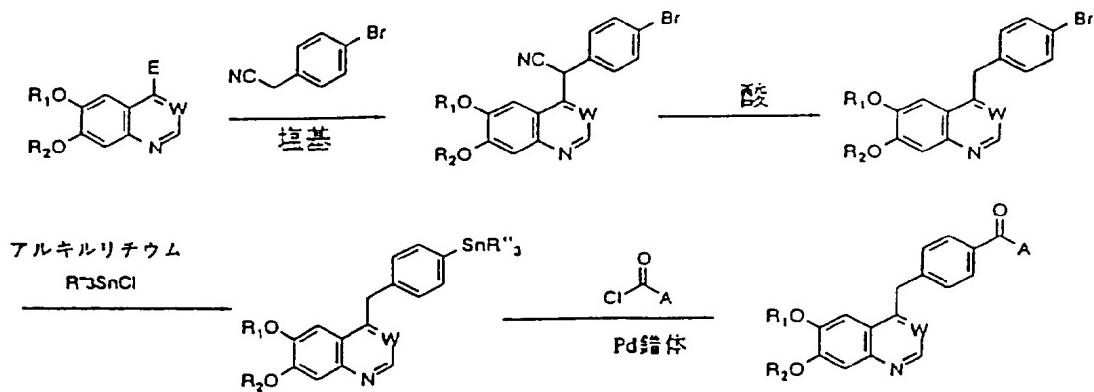


[式中、A、R₁、R₂、WおよびEは既述の定義と同義である。]

c. XがCH₂である化合物の合成：

XがCH₂である式(I)で示される化合物は、カトラー(R. Cutler)らのJ. Am. Chem. Soc., 71, 3375(1949)に記載の方法を利用して製造することができる。この本方法では、適当な有機溶媒(例えば、トルエン)中、4-ブロモフェニルア

セトニトリルのナトリウム塩に4-クロロキノリン誘導体または4-クロロキナゾリン誘導体を添加し、還流させて得られるジアリール置換アセトニトリルを単離精製後、酸性溶媒中（例えば、硫酸酸性水溶液）に溶解して1～20時間還流させ、4-(4-ブロモベンジル)キノリン誘導体または該キナゾリン誘導体を得る。次いで、スティレ(J. K. Stille)らのJ. Org. Chem., 48, 4634(1983)に記載の方法に従い、適当な溶媒（例えば、テトラヒドロフラン）中、4-(4-ブロモベンジル)キノリン誘導体または該キナゾリン誘導体に対してアルキルリチウムを作用させ、系内で有機リチウム化合物を生成させ、塩化トリアルキルスズを添加して有機スズ化合物に誘導し、これらと酸塩化物を触媒量のパラジウム錯体（例えば、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド）存在下で適当な有機溶媒（例えば、クロロホルム）中で加熱還流することにより目的とする化合物を製造することができる。



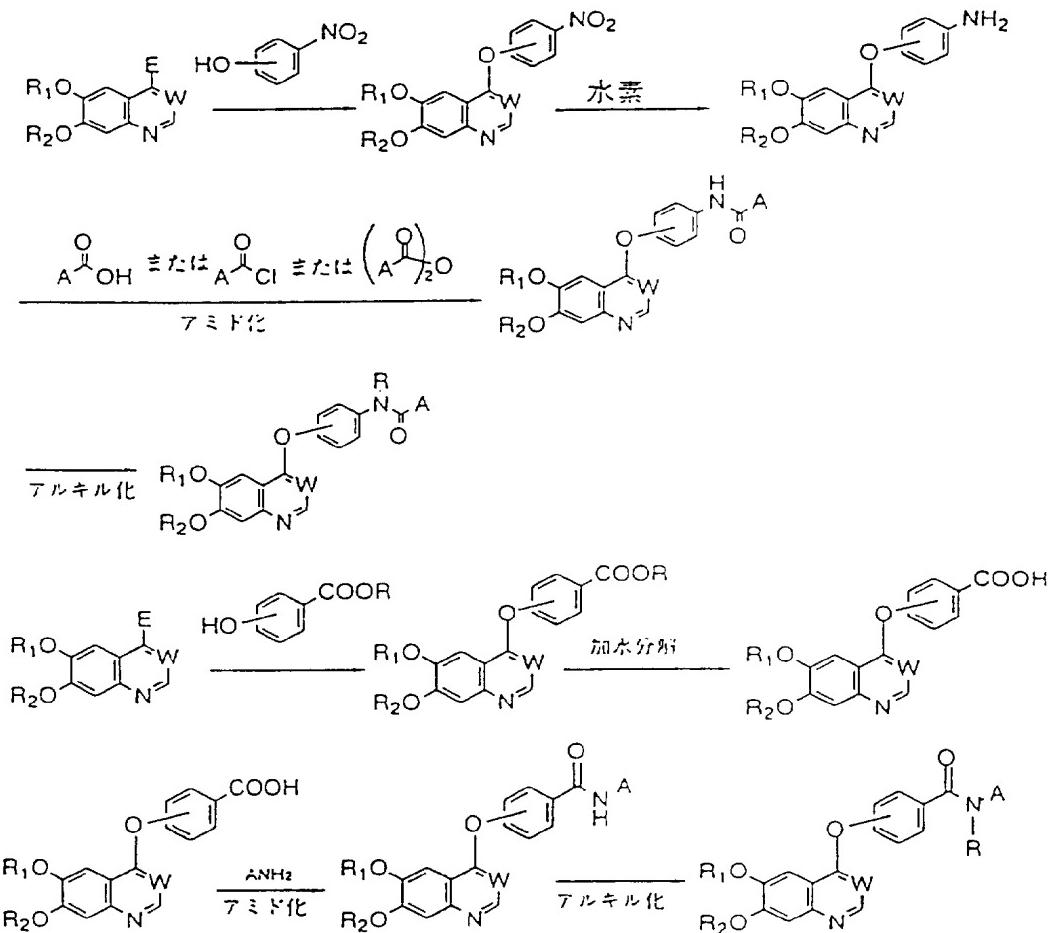
[式中、A、R₁、R₂、WおよびEは既述の定義と同義であり、R''はメチルまたはブチルである。]

3 式(I)中、Qが式(V) [式(V)中、BはOであり、jは1でありかつkは0であるか、またはjは0でありかつkは1である]で示される場合

a. XがOである化合物の合成：

適当な溶媒中または無溶媒中においてニトロフェノールに対して4-クロロキノリン誘導体または4-クロロキナゾリン誘導体を作用させて4-(ニトロフェノキシ)キノリン誘導体または該キナゾリン誘導体を合成した後、適当な溶媒中(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド)中、触媒(例えば、水酸化パラジウム-炭素)の存在下、水素雰囲気下において攪拌すると4-(アミノフェノキシ)キノリン誘導体または該キナゾリン誘導体が得られる。これらを公知の方法に従いカルボン酸またはその誘導体を用いてアミド化することにより目的の化合物を製造することができる。また、これらのN-アルキルアミド体は、適当な溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド)中、塩基(例えば、水素化ナトリウム)の存在下ハロゲン化アルキルを作用させることにより製造することができる。

また、同様にヒドロキシ安息香酸エステルに対して4-クロロキノリン誘導体または4-クロロキナゾリン誘導体を作用させた後、酸またはアルカリで加水分解すると4-(カルボキシフェノキシ)キノリン誘導体または該キナゾリン誘導体が得られる。これを公知の方法に従いアルキルアミンまたはアリールアミンを用いてアミド化することにより目的とする化合物を製造することができる。また、これらのN-アルキルアミド体は、上記の方法により製造することができる。

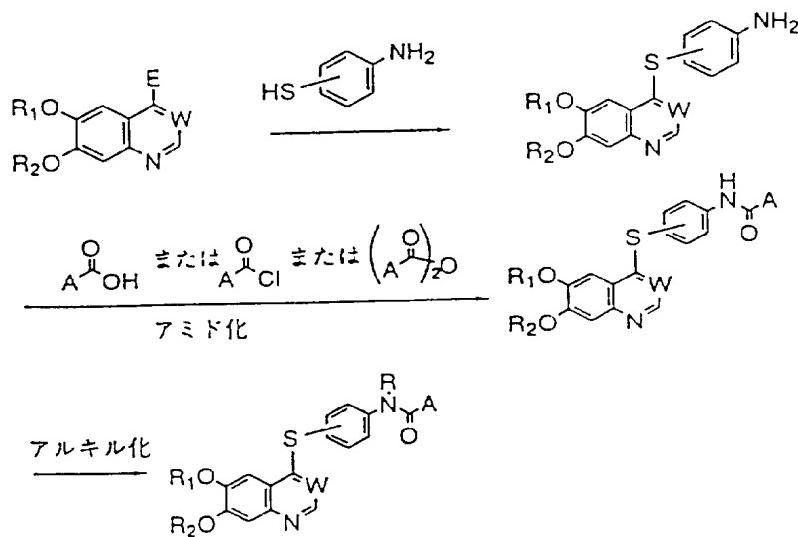


[式中、A、R₁、R₂、WおよびEは既述の定義と同義であり、Rはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチルまたはt-ブチルである。]

b. XがSである化合物の合成：

適当な溶媒中または無溶媒中においてアミノチオフェノールに対して4-クロロキノリン誘導体または4-クロロキナゾリン誘導体を作用させると4-(アミノフェニルチオ)キノリン誘導体または該キナゾリン誘導体が得られる。これを公知の方法に従いカルボン酸またはその誘導体を用いてアミド化することにより

目的とする化合物を製造することができる。また、これらのN-アルキルアミド体は、適当な溶媒（例えば、N,N-ジメチルホルムアミド）中、塩基（例えば、水素化ナトリウム）の存在下ハロゲン化アルキルを作用させることにより製造することができる。

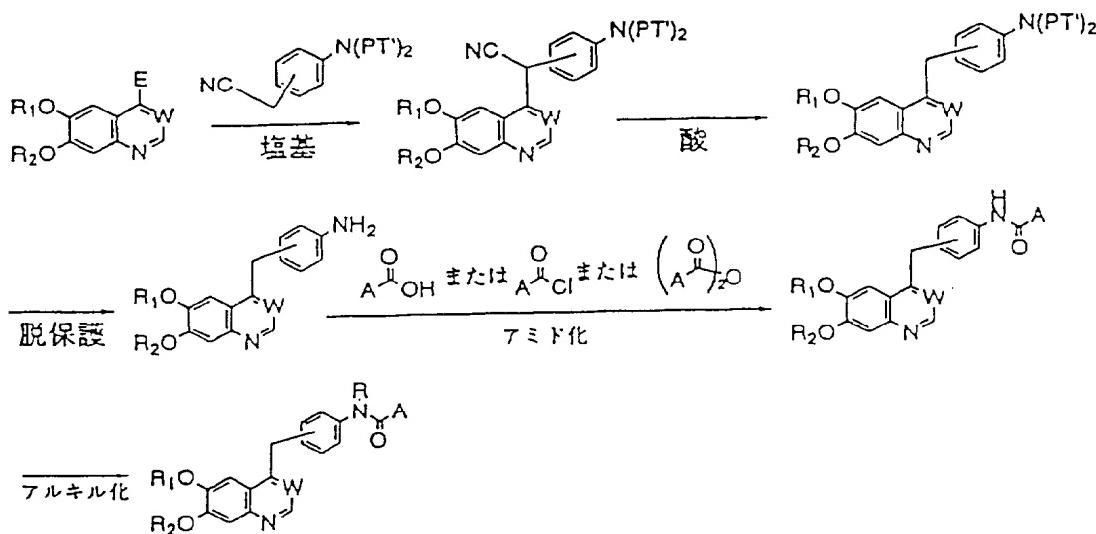


[式中、A、R₁、R₂、W、EおよびRは既述の定義と同義である。]

c. XがCH₂である化合物の合成：

XがCH₂である式(I)で示される化合物は、カトラー(R. Cutler)らのJ. Am. Chem. Soc., 71, 3375(1949)に記載の方法によって製造することができる。この方法では、適当な有機溶媒（例えば、トルエン）中、アミノ基が（例えば、ベンジル基などで）保護されたアミノフェニルアセトニトリルに塩基（例えば、水素化ナトリウム）を加え、次いで、4-クロロキノリン誘導体または4-クロロキナゾリン誘導体を添加し、還流させて得られるジアリール置換アセトニトリルを単離精製後、酸性溶媒中（例えば、硫酸酸性水溶液）に溶解させ、1～20時間還流した後、脱保護し、4-(アミノベンジル)キノリン誘導体または4-(アミノベンジル)キナゾリン誘導体を得る。これを公知の方法に従いカルボン酸またはその誘導体を用いてアミド化することにより、目的の化合物を製造すること

ができる。また、これらのN-アルキルアミド体は、適当な溶媒（例えば、N,N-ジメチルホルムアミド）中、塩基（例えば、水素化ナトリウム）の存在下でハロゲン化アルキルを作用させることにより製造することができる。

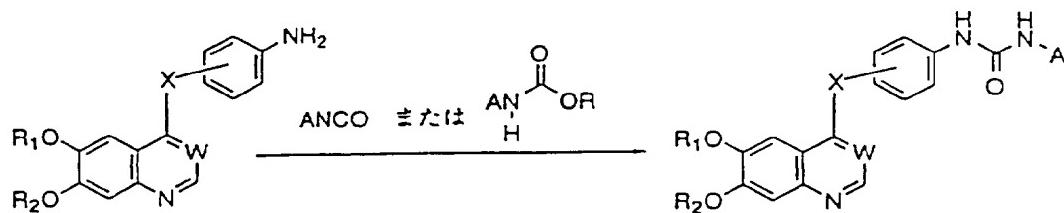


[式中、A、R₁、R₂、W、EおよびRは既述の定義と同義であり、PT'は保護基（例えば、ベンジル基など）を表わす。]

4 式(I) 中、Qが式(V) [式(V) 中、jおよびkがともに1である] で示される場合

a. BがOである化合物の合成：

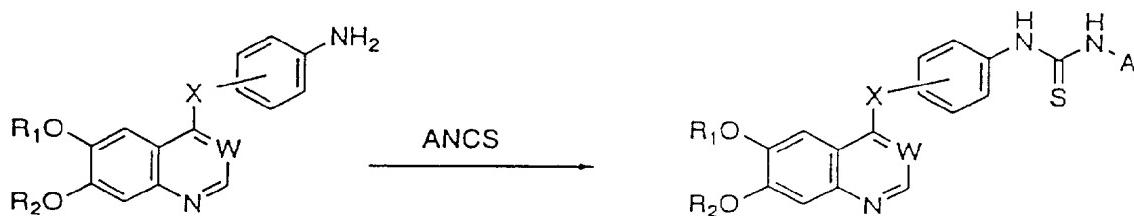
BがOである化合物は、上記記載の合成中間体に対して公知の方法に従いイソシアナート誘導体またはカーバメート誘導体を作用させることにより製造することができる。



[式中、A、R₁、R₂、WおよびRは既述の定義と同義であり、XはO、SまたはCH₂である。]

b. BがSである化合物の合成：

BがSである化合物は、上記記載の合成中間体に対して公知の方法に従いイソチオシアナート誘導体またはチオカーバメート誘導体を作用させることにより製造することができる。

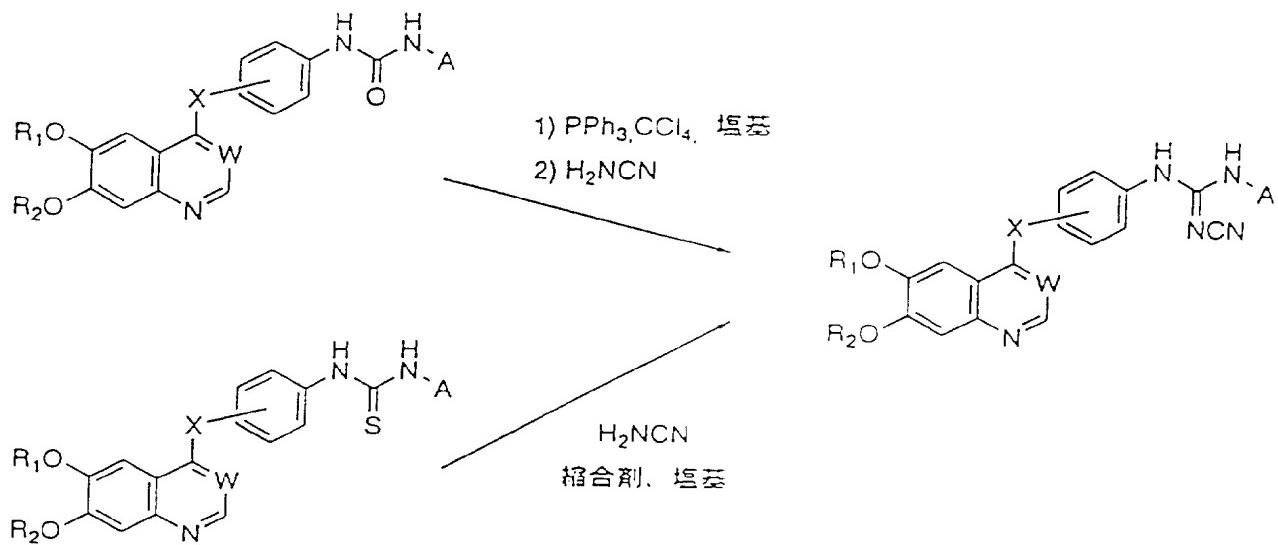


[式中、A、R₁、R₂ およびWは既述の定義と同義であり、XはO、SまたはCH₂である。]

c. BがN C Nである化合物の合成：

BがN C Nである化合物は、ペターセン (H. J. Petersen) らの *J. Med. Chem.*, 21, 773(1978)に記載の方法によって製造することができる。

この方法では、適当な有機溶媒（例えば、塩化メチレンなど）中、上記 a. で得られた化合物に3価リン化合物（例えば、トリフェニルホスフィン）、塩基（例えば、トリエチルアミン）、四塩化炭素の存在下加熱還流して該カルボジイミドを生成した後、シアナミドを作用させることにより製造できる。また、b. で得られた化合物に適当な有機溶媒（例えば、エーテルなど）中、縮合剤（例えば、ジシクロヘキシリカルボジイミド）および塩基（例えば、エチルジイソプロピルアミン）の存在下、シアナミドを作用させることによっても製造できる。



[式中、A、R₁、R₂およびWは既述の定義と同義であり、XはO、SまたはCH₂である。]

上記1-4の方法で得られるキノリン誘導体あるいはキナゾリン誘導体の塩は、従来塩の製造に際して行なわれている一般的な方法により製造することができる。

III 本発明の化合物の用途

成長因子受容体自己リン酸化を介する細胞内情報伝達は腫瘍の増殖をはじめ細胞の異常増殖をきたす様々な病態に関与している。本発明のキノリン誘導体ならびにキナゾリン誘導体、およびそれらの薬学的に許容できる塩は、血小板由来成長因子(PDGF)受容体自己リン酸化に対する阻害作用を有することから、過剰量のPDGFによるPDGF受容体自己リン酸化により生じた細胞の異常増殖に起因する各種疾患（例えば白血病、癌、乾癬、糸球体腎炎、臓器線維症、アテローム性動脈硬化症、経皮的冠動脈形成術やバイパス形成術後の再狭窄、関節リウマチなど）の治療薬として用いることが期待される。

本発明の化合物を有効成分とする薬学的組成物、即ち医薬組成物は、経口および非経口（例えば、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、直腸投与、経皮投与）のいずれかの投与経路で、ヒトおよびヒト以外の動物に投与することができる。従って、本発明の化合物を有効成分とする医薬組成物は、投与経路に応じた適当な剤型とされる。

具体的には、経口剤としては、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤などが挙げられ、非経口剤としては、注射剤、直腸投与剤、油脂性座剤、水性座剤などが挙げられる。

これらの各種製剤は、通常用いられている賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、希釈剤、徐放製剤などを用いて常法により製造することができる。

賦形剤としては、例えば、乳糖、ブドウ糖、コーンスターク、ソルビット、結晶セルロースなどが；崩壊剤としては、例えば、デンプン、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン末、炭酸カルシウム、クエン酸カルシウム、デキストリンなどが；結合剤としては、例えば、ジメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが；滑沢剤としては、例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、硬化植物油などがそれぞれ挙げられる。

また、上記注射剤は、必要により緩衝剤、pH調整剤、安定化剤などを添加して製造することができる。

医薬組成物中の本発明の化合物の含有量は、その剤型に応じて異なるが、通常全組成物中 0.5 - 50 重量%、好ましくは、1 - 20 重量% 程度である。

投与量は患者の年齢、体重、性別、疾患の相違、症状の程度などを考慮して、個々の場合に応じて適宜決定されるが、例えば、1 ~ 100 mg/kg 体重、好ましくは 1 ~ 50 mg/kg 体重の範囲であり、これを 1 日 1 回または数回に分けて投与

する。

実施例

本発明を以下、実施例および試験例でもって更に詳しく説明する。なお、各実施例の表題の化合物名の末尾に示した（ ）中の数値は、第1表に示した化合物番号にそれぞれ対応する。

実施例1（参考例）

6-メトキシ-2-ナフトール

市販品の2, 6-ジヒドロキシナフタレン（961mg）をN, N-ジメチルホルムアミド（100ml）に溶かした後、炭酸カリウム（1. 244g）を加え室温にて攪拌した。30分後ジメチル硫酸（1. 14ml）をゆっくり滴下した後、更に一晩室温にて攪拌した。反応混合物を2N塩酸水溶液で中和した後、水と酢酸エチルで分画し酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後残渣をクロロホルム／酢酸エチルで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を307mg、収率29%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90MHz) : δ 3.89 (s, 3H),
7.00~7.18 (m, 4H), 7.53~7.70 (m, 2H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 174 (M^+)

実施例2

6, 7-ジメトキシ-4-(6-メトキシ-2-ナフチルオキシ)キノリン (12)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン（75mg）と実施例1で得た6-メトキシ-2-ナフトール（174mg）を混合し、180°C中30分間攪拌した後、反応混合物をヘキサン／アセトン（2/1）で展開する薄層シリカゲルク

ロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 7.1 mg、収率 5.9%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) : δ 3.96 (s, 3 H), 4.07 (s, 3 H), 4.08 (s, 3 H), 6.53 (d, $J = 5.71\text{ Hz}$, 1 H), 7.18~7.36 (m, 3 H), 7.56~7.91 (m, 5 H), 8.50 (br, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 361 (M^+)

実施例 3

6, 7-ジメトキシ-4-(2-ナフチルオキシ)キノリン (10)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (4.5 mg) と市販品の β -ナフトール (1.44 mg) を混合し、180°C 中 2 時間攪拌した後、実施例 2 と同様の操作によって精製し、表題の化合物を 4.5 mg、収率 6.8%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) : δ 4.05 (s, 3 H), 4.06 (s, 3 H), 6.52 (d, $J = 5.28\text{ Hz}$, 1 H), 7.27~7.61 (m, 6 H), 7.75~8.00 (m, 3 H), 8.50 (br, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 331 (M^+)

実施例 4

6, 7-ジメトキシ-4-(7-メトキシ-2-ナフチルオキシ)キノリン (13)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (8.9 mg) と市販品の 7-メトキシ-2-ナフトール (2.09 mg) を混合し、180°C 中 30 分間攪拌した後、実施例 2 と同様の操作によって精製し、表題の化合物を 5.9 mg、収率 4.1%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) : δ 3.92 (s, 3 H), 4.0

5 (s, 3 H), 4.07 (s, 3 H), 6.54 (d, J = 5.49 Hz, 1 H), 7.10~7.24 (m, 3 H), 7.49~7.91 (m, 5 H), 8.49 (d, J = 5.49, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 361 (M⁺)

実施例5 (参考例)

5-メトキシ-1-ナフトール

市販品の1, 5-ジヒドロキシナフタレンを使用し、実施例1と同様の操作で合成および精製した。収率28%。

¹H-NMR (CDCl₃, 90 MHz) : δ 4.00 (s, 3 H), 6.79~6.89 (m, 2 H), 7.30~7.48 (m, 2 H), 7.69~7.90 (m, 2 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 174 (M⁺)

実施例6

6, 7-ジメトキシ-4-(5-メトキシ-1-ナフチルオキシ)キノリン (11)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (85 mg) と実施例5で得た5-メトキシ-1-ナフトール (67 mg) を混合し、180°C中20分間攪拌した後、実施例2と同様の操作によって精製し、表題の化合物を19 mg、収率14%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 90 MHz) : δ 4.04 (s, 3 H), 4.08 (s, 6 H), 6.31 (d, J = 5.27 Hz, 1 H), 6.83~6.92 (m, 1 H), 7.34~7.61 (m, 4 H), 7.75 (s, 1 H), 8.20~8.29 (s, 1 H), 8.43 (br s, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 361 (M⁺)

実施例 7

6, 7-ジメトキシ-4-(4-インドリルオキシ)キノリン (17)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (112 mg) と市販品の4-ヒドロキシインドール (200 mg) を混合し、180°C 中30分間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、水とクロロホルムで分画し、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後、残渣をクロロホルム/酢酸エチル (3/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 51 mg、収率 32% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 90 MHz) : δ 3.95 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.08~6.13 (m, 1H), 6.35 (d, J = 5.28 Hz, 1H), 6.83~6.93 (m, 1H), 7.29~7.45 (m, 5H), 7.62 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.05 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 320 (M⁺)

実施例 8

6, 7-ジメトキシ-4-(3, 4-ジメトキシフェノキシ)キノリン (8)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (90 mg) と市販品の3, 4-ジメトキシフェノール (187 mg) を混合し、180°C 中30分間攪拌した後、ヘキサン/アセトンで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 26 mg、収率 19% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 3.87 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.45 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 2.4 Hz, 9.2 H

z, 1 H), 6.75 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.93 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 8.48 (d, J = 4.9 Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 341 (M⁺)

実施例 9

6, 7-ジメトキシ-4-(6-キノリルオキシ)キノリン (15)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (90 mg) と市販品の6-ヒドロキシキノリン (176 mg) を使用し、実施例8と同様の操作で反応および精製することにより表題の化合物を 62 mg、収率 46 %で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 4.05 (s, 3 H), 4.06 (s, 3 H), 6.56 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.44~7.62 (m, 5 H), 8.13 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 8.22 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 8.53 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 8.94 (d, J = 4.3 Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 332 (M⁺)

実施例 10

6, 7-ジメトキシ-4-(3-フルオロフェノキシ)キノリン (4)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (100 mg) と市販品の3-フルオロフェノール (0.20 ml) を混合し、180°C中30分間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、水と酢酸エチルで分画し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン/酢酸エチルで展開後、更にクロロホルムで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 125

m g、収率9.4%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 4.04 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.56 (d, J = 4.9Hz, 1H), 6.93 (d, J = 9.2Hz, 1H), 6.95~7.05 (m, 2H), 7.39~7.45 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.53 (d, J = 4.3Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 299 (M⁺)

実施例11

6, 7-ジメトキシ-4-(3-ヒドロキシフェノキシ)キノリン(5)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン(300mg)と市販品のレゾルシンモノアセテート(0.835ml)を混合し、180°C中30分間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、水と酢酸エチルで分画し、更に酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去して得た残渣を、クロロホルムで結晶化することにより表題の化合物を37mg、収率9%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 4.01 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 6.48 (t, J = 2.4Hz, 1H), 6.59 (d, J = 5.5Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 2.4Hz, 7.3Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 2.4Hz, 8.6Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.9Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.5Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 297 (M⁺)

実施例 1 2

6, 7-ジメトキシ-4-(4-ブロモフェノキシ)キノリン(7)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン(1. 00 g)と市販品の4-ブロモフェノール(115 mg)を混合し、180°C中40分間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、水とクロロホルムで分画し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン／アセトン、クロロホルム、クロロホルム／メタノールの順序で溶離溶媒系を変換しながら展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を1. 20 g、収率76%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 4. 04 (s, 3 H), 4. 05 (s, 3 H), 6. 48 (d, $J = 4. 9 \text{ Hz}$, 1 H), 7. 08 (d, $J = 8. 5 \text{ Hz}$, 2 H), 7. 43 (s, 1 H), 7. 51 (s, 1 H), 7. 58 (d, $J = 8. 5 \text{ Hz}$, 2 H), 8. 51 (d, $J = 4. 9 \text{ Hz}$, 1 H)
 質量分析値 (FD-MS, m/z) : 359 (M^+), 361 ($M^+ + 2$)

実施例 1 3

6, 7-ジメトキシ-4-(2-メトキシフェノキシ)キノリン(1)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン(102 mg)と市販品の2-メトキシフェノール(0. 5 ml)を混合し、150°C中8時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、水と酢酸エチルで分画し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン／酢酸エチルで展開後、更にクロロホルム／メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を76 mg、収率54%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) : δ 3. 78 (s, 3 H), 4. 0

5 (s, 3 H), 4.05 (s, 3 H), 6.31 (d, J = 5.3 Hz, 1 H),
 , 6.9~7.4 (m, 4 H), 7.42 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H),
 8.45 (d, J = 5.3 Hz, 1 H)

質量分析値 (FAB-MS, m/z) : 312 (M⁺ + 1)

実施例14

6, 7-ジメトキシ-4-(3-メトキシフェノキシ)キノリン(2)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (103 mg) と市販品の3-メトキシフェノール (158 mg) を混合し、160°C中9時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、水と酢酸エチルで分画し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン／酢酸エチルで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を29 mg、収率5.2%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 90 MHz) : δ 3.82 (s, 3 H), 4.04 (s, 3 H), 4.05 (s, 3 H), 6.53 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 6.7~6.9 (m, 3 H), 7.35 (t, J = 7.0 Hz, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 8.50 (d, J = 5.3 Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 311 (M⁺)

実施例15

6, 7-ジメトキシ-4-(4-メトキシフェノキシ)キノリン(3)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (103 mg) と市販品の4-メトキシフェノール (286 mg) を混合し、150°C中6時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、水と酢酸エチルで分画し、酢

酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン／酢酸エチルで展開後、更にクロロホルム／酢酸エチルで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 2.21 g、収率 88% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) : δ 3.85 (s, 3 H), 4.05 (s, 3 H), 4.05 (s, 3 H), 6.41 (d, $J = 5.3\text{ Hz}$, 1 H), 6.97 (d, $J = 9.5\text{ Hz}$, 2 H), 7.14 (d, $J = 9.5\text{ Hz}$, 2 H), 7.43 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 8.46 (d, $J = 5.3\text{ Hz}$, 1 H)

質量分析値 (FAB-MS, m/z) : 312 ($M^+ + 1$)

実施例 16

6, 7-ジメトキシ-4-(5-キノリルオキシ)キノリン (14)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (50 mg) と市販品の 5-ヒドロキシキノリン (50 mg) を混合し、170°C 中 10 分間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、水と酢酸エチルで分画し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン／酢酸エチル (1/1) で展開後、更にクロロホルム／メタノール (50/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 4.7 mg、収率 6.4% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) : δ 4.06 (s, 3 H), 4.07 (s, 3 H), 6.35 (d, $J = 5.3\text{ Hz}$, 1 H), 7.2~7.5 (m, 3 H), 7.68 (s, 1 H), 7.7~8.4 (m, 3 H), 8.46 (d, $J = 5.3\text{ Hz}$, 1 H), 8.49 (dd, $J = 1.76\text{ Hz}$, 4.17 Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 332 (M⁺)

実施例 17

6, 7-ジメトキシ-4-(1-ナフチルオキシ)キノリン(9)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (9.7 mg) と市販品の1-ナフトール (34.0 mg) を混合し、150°C中8時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、水と酢酸エチルで分画し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン／酢酸エチル (3/1) で展開後、クロロホルム／メタノール (100/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、更にヘキサン／酢酸エチル (1/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーによって再度精製することで、表題の化合物を 5.7 mg、収率 40% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 90 MHz) : δ 4.05 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.32 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.2~7.6 (m, 5H), 7.74 (s, 1H), 7.8~8.0 (m, 3H), 8.35 (d, J = 5.3 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 331 (M⁺)

実施例 18

6, 7-ジメトキシ-4-(5-インドリルオキシ)キノリン(16)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (1.0 g) と市販品の5-ヒドロキシインドール (1.19 g) を混合し、150°C中1.5時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、水と酢酸エチルで分画し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン／酢酸エチル、クロロホルム、クロロホルム／メ

タノールの順序で溶離溶媒系を変換しながら展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 8.98 mg、収率 63% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 90 MHz) : δ 4.05 (s, 3 H), 4.07 (s, 3 H), 6.42 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 6.5~6.7 (m, 1 H), 6.9~7.6 (m, 5 H), 7.67 (s, 1 H), 8.44 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 8.55 (br, 1 H)
 質量分析値 (FD-MS, m/z) : 320 (M⁺)

実施例 19

6, 7-ジメトキシ-4-(3-メトキシフェニルチオ)キノリン (117)
 4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (5.0 mg) と市販品の 3-メトキシベンゼンチオール (7.7 mg) を混合し、180°C 中 30 秒間攪拌した。実施例 18 と同様の操作によって精製し、表題の化合物を 7.2 mg、収率 100% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 90 MHz) : δ 3.79 (s, 3 H), 4.01 (s, 3 H), 4.03 (s, 3 H), 6.84 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 6.9~7.5 (m, 6 H), 8.45 (d, J = 5.1 Hz, 1 H)
 質量分析値 (FD-MS, m/z) : 327 (M⁺)

実施例 20

6, 7-ジメトキシ-4-(4-メトキシフェニルチオ)キノリン (118)
 4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (5.0 mg) と市販品の 4-メトキシベンゼンチオール (6.3 mg) を混合し、150°C 中 5 分間攪拌した。実施例 18 と同様の操作によって精製し、更にクロロホルムで結晶化することにより表題の化合物を 8.0 mg、収率 100% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 90 MHz) : δ 3.88 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.60 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 2H) 8.39 (d, J = 5.1 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 327 (M⁺)

実施例21 (参考例)

4-ブロモ-1-メトキシメチルフェノール

市販品の4-ブロモフェノール (17.3 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (90 ml) に溶解した後、氷冷下水素化ナトリウム (2.64 g) を加えた。室温下にて一晩攪拌後、クロロメチルメチルエーテル (8.35 ml) を加え、更に1時間攪拌した。反応混合物を水と酢酸エチルで分画し、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン/アセトンで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を18.25 g、収率84%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 90 MHz) : δ 3.46 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 6.91 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 9.2 Hz, 2H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 216 (M⁺), 218 (M⁺+2)

実施例22 (参考例)

4-トリ-n-ブチルチン-1-メトキシメチルフェノール

実施例21で得た4-ブロモ-1-メトキシメチルフェノール (15.99 g) を無水テトラヒドロフラン (20 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下市販品のマ

グネシウム粉末 (1. 97 g) へ加え、更にヨウ素の無水テトラヒドロフラン溶液を1滴加えることによって反応を開始させた。マグネシウムが消失し、反応混合物が室温に戻った所で、テトラヒドロフラン (10 ml) に希釈した市販品の塩化トリ-n-ブチルスズ (23. 99 g) をゆっくりと滴下した。室温中4時間攪拌後、反応混合物を5%塩化アンモニウム水溶液とクロロホルムで分画し、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒留去することにより表題の化合物を31. 39 g、収率100%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) : δ 0. 80~1. 65 (m, 27 H), 3. 48 (s, 3 H), 5. 17 (s, 2 H), 6. 91~7. 42 (m, 4 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 428 ($M^+ + 1$)

実施例23 (参考例)

4-ヒドロキシフェニル 4-トリフルオロメチルフェニル ケトン

実施例22で得た4-トリー-n-ブチルチノ-1-メトキシメチルフェノール (1. 282 g) と市販品の4-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド (626 mg) をクロロホルム (5 ml) に溶解し、市販品のビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロリド (8 mg)を入れ、5時間還流した。反応混合物を水とエーテルで分画後、エーテル層を飽和フッ化カリウム水溶液で洗浄し、飽和塩化ナトリウム水溶液で分画することによって得たエーテル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後に得られた残渣 (1. 028 g) をテトラヒドロフラン (2 ml) に溶解させ、水 (5 ml) と6N塩酸水溶液 (12 ml) を加えて4. 5時間還流した。反応混合物を飽和塩化ナトリウム水溶液とエーテルで分画し、エーテル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン/アセトンで展開するシリカゲルカラムクロ

マトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 348 mg、収率 30%で得た。

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 266 (M⁺)

実施例 24

(4-トリフルオロメチルフェニル){4-[（6, 7-ジメトキシ-4-キノリル）オキシ]フェニル}メタノン (29)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (81 mg) と実施例 23 で得た 4-ヒドロキシフェニル 4-トリフルオロメチルフェニル ケトン (288 mg) を混合し、180°C 中 20 分間攪拌した後、反応混合物をヘキサン／アセトン (2/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 98 mg、収率 60% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 4.03 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.68 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 8.59 (d, J = 4.9 Hz, 1H)
 質量分析値 (FD-MS, m/z) : 453 (M⁺)

実施例 25 (参考例)

4-ヒドロキシフェニル 4-メチルフェニル ケトン

実施例 22 で得た 4-トリー-n-ブチルチニ-1-メトキシメチルフェノール (1.282 g) と市販品の 4-トルオイルクロリド (464 mg) をクロロホルム (5 ml) に溶解し、市販品のビス(トリフェニルホスфин)パラジウム (II) クロリド (8 mg) を入れ、8 時間還流した。反応混合物を実施例 23 と同様の方法で分画することにより得たエーテル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥

した。減圧下溶媒留去後得た残渣（967mg）をテトラヒドロフラン（0.5m1）に溶解させ、水（4m1）と6N塩酸水溶液（10m1）を加えて7時間還流した。反応混合物を実施例23と同様の方法で処理し、表題の化合物を271mg、収率34%で得た。

質量分析値（FD-MS, m/z）：212 (M^+)

実施例26

{4-[（6, 7-ジメトキシ-4-キノリル）オキシ]フェニル}（4-メチルフェニル）メタノン（30）

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン（89mg）と実施例25で得た4-ヒドロキシフェニル 4-メチルフェニル ケトン（248mg）を混合し、180℃中10分間攪拌した後、実施例24と同様の方法で精製することにより、表題の化合物を118mg、収率74%で得た。

1H -NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 2.45 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.65 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.30 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.74 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.91 (d, J=8.5Hz, 2H), 8.57 (d, J=4.9Hz, 1H)

質量分析値（FD-MS, m/z）：399 (M^+)

実施例27（参考例）

3-クロロフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン

実施例22で得た4-トリー-n-ブチルチニ-1-メトキシメチルフェノール（1.282g）と市販品の3-クロロベンゾイルクロリド（525mg）をク

ロロホルム (5 m l) に溶解し、市販品のビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (8 m g) を入れ、7 時間還流した。反応混合物を実施例 2 3 と同様の方法で分画することにより得たエーテル層を、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得た残渣 (1. 914 g) の内、一部 (1. 563 g) を取り、テトラヒドロフラン (1 m l) に溶解させ、水 (7 m l) と 6 N 塩酸水溶液 (1.7 m l) を加えて 8 時間還流した。反応混合物を実施例 2 3 と同様の方法で処理し、表題の化合物を 313 m g、収率 22 % で得た。

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 232 (M⁺)

実施例 2 8

(3-クロロフェニル) {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} メタノン (31)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (8.9 m g) と実施例 2 7 で得た 3-クロロフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン (2.79 m g) を混合し、180°C 中 20 分間攪拌した。実施例 2 4 と同様の方法で精製することにより、表題の化合物を 6.7 m g、収率 40 % で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 4.05 (s, 3 H), 4.01 (s, 3 H), 6.71 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.51 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.94 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 8.12 (s, 1 H), 7.37~8.03 (m, 4 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 419 (M⁺)

実施例29（参考例）

4-t-ブチルフェニル 4-メトキシフェニル ケトン

市販品のニトロメタン（5 ml）中、市販品のアニソール（541 mg）と市販品の4-t-ブチルベンゾイルクロリド（983 mg）と市販品のスカンジウム(III)トリフルオロメタンスルホネート（492 mg）を加え、60°Cにて21時間攪拌した。反応混合物を水とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン／アセトンで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を862 mg、収率64%で得た。

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 268 (M^+)

実施例30（参考例）

4-t-ブチルフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン

実施例29で得た4-t-ブチルフェニル 4-メトキシフェニル ケトン（862 mg）をN,N-ジメチルホルムアミド（35 ml）に溶解し、ナトリウムチオメトキシド（562 mg）を加え、アルゴン雰囲気下3時間還流した。反応混合物を10%リン酸水溶液と酢酸エチルで分画した後、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒留去することにより、表題の化合物を794 mg、収率97%で得た。

1H -NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 1.36 (s, 9 H), 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.72 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 2 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 254 (M^+)

実施例 31

(4-t-ブチルフェニル) {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} メタノン (32)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (341 mg) と実施例 30 で得た 4-t-ブチルフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン (775 mg) を混合し、150°C 中 15 分間攪拌した。ヘキサン／アセトンで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 72 mg、収率 11% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 1.38 (s, 9 H), 4.04 (s, 3 H), 4.06 (s, 3 H), 6.65 (d, $J = 5.5\text{ Hz}$, 1 H), 7.27 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2 H), 7.45 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.52 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 2 H), 7.78 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2 H), 7.94 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2 H), 8.57 (d, $J = 4.9\text{ Hz}$, 1 H)

質量分析値 (FAB-MS, m/z) : 442 ($M^+ + 1$)

実施例 32 (参考例)

4-ビフェニル 4-メトキシフェニル ケトン

市販品のニトロメタン (50 ml) 中、市販品のアニソール (3.244 g) と市販品の 4-フェニルベンゾイルクロリド (6.500 g) と市販品のイッタルビウム (III) トリフルオロメタンスルホネート (1.861 g) を加え、60°C にて 24 時間攪拌した。反応混合物を水とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒留去して得た残渣 (9.842 g) の一部 (1.00 g) を取り、ヘキサン／アセトンで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 300 mg、収率 3

4 %で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 3.90 (s, 3H), 6.98 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 9.2 Hz, 2H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 288 (M⁺)

実施例33 (参考例)

4-ビフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン

実施例32で得た4-ビフェニル 4-メトキシフェニル ケトン (267 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、ナトリウムチオメトキシド (162 mg) を加え、アルゴン雰囲気下3時間還流した。反応混合物を10%リン酸水溶液と酢酸エチルで分画し、酢酸エチル層を0.5 N硝酸銀水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン/酢酸エチルで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を207 mg、収率82%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.3 Hz, 7.9 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 2H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 274 (M⁺)

実施例 3 4

{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} (4-ビ
フェニル) メタノン (33)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (6.5 mg) と実施例 3 3 で得た 4-ビフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン (7.9 mg) を混合し、180 °C 中 30 分間攪拌した。反応混合物をクロロホルム／酢酸エチル (10/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 5.0 mg、収率 37 % で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 90 MHz) : δ 4.11 (s, 3H), 4.14 (s, 3H), 6.74 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.30~8.09 (m, 15H), 8.65 (d, J = 5.3 Hz, 1H)

質量分析値 (FAB-MS, m/z) : 462 (M⁺)

実施例 3 5 (参考例)

4-メトキシフェニル 2-ナフチル ケトン

市販品のニトロメタン (1.0 ml) 中、市販品のアニソール (1.081 g) と市販品の 2-ナフトイルクロリド (1.906 g) と市販品のイッテルビウム (III) トリフルオロメタンスルホネート (6.20 mg) を加え、60 °C にて 8 時間攪拌した。反応混合物を水とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン／酢酸エチルで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフティーにより精製し、表題の化合物を 8.17 mg、収率 31 % で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 3.89 (s, 3H), 6.98 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.53 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.86~7.93 (m, 6H), 8.

2.1 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 262 (M⁺)

実施例36 (参考例)

4-ヒドロキシフェニル 2-ナフチル ケトン

実施例35で得た4-メトキシフェニル 2-ナフチル ケトン (735mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (20ml) に溶解し、ナトリウムチオメトキシド (491mg) を加え、アルゴン雰囲気下5時間還流した。反応混合物を実施例33と同様の方法に従って処理することにより、表題の化合物を595mg、収率86%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 6.93 (d, J = 7.6Hz, 2H), 7.61 (t, J = 7.0Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.3Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.78~7.80 (m, 1H), 8.02~8.10 (m, 3H), 8.25 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 248 (M⁺)

実施例37

{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} (2-ナフチル) メタノン (34)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (112mg) と実施例36で得た4-ヒドロキシフェニル 2-ナフチル ケトン (124mg) を混合し、180°C中30分間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒留去後得られた残渣 (227mg) の一部 (50mg) を取り、クロロホルム/酢酸エチル (5/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製

し、表題の化合物を 1.1 mg、収率 2.3 %で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) : δ 4.05 (s, 3 H), 4.07 (s, 3 H), 6.70 (d, $J = 5.3\text{ Hz}$, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.48~7.90 (m, 5 H), 7.96~8.05 (m, 6 H), 8.29 (s, 1 H), 8.60 (d, $J = 5.3\text{ Hz}$, 1 H)

質量分析値 (FAB-MS, m/z) : 436 ($M^+ + 1$)

実施例 38 (参考例)

4-メトキシフェニル 2-チエニル ケトン

市販品のニトロメタン (1.0 ml) 中、市販品のアニソール (1.081 g) と市販品の 2-テノイルクロリド (1.466 g) と市販品のイッテルビウム (III) トリフルオロメタンスルホネート (620 mg) を加え、60°Cにて8時間攪拌した。反応混合物を実施例 35 と同様の方法に従って処理することにより、表題の化合物を 9.65 mg、収率 4.4 %で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 3.89 (s, 3 H), 6.98 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 2 H), 7.16 (dd, $J = 3.7\text{ Hz}$, 4.9 Hz, 1 H), 7.64 (d, $J = 3.7\text{ Hz}$, 1 H), 7.68 (d, $J = 4.9\text{ Hz}$, 1 H), 7.90 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 218 (M^+)

実施例 39 (参考例)

4-ヒドロキシフェニル 2-チエニル ケトン

実施例 38 で得た 4-メトキシフェニル 2-チエニル ケトン (8.04 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (3.0 ml) に溶解し、ナトリウムチオメトキシド (6.45 mg) を加え、アルゴン雰囲気下 5 時間還流した。反応混合物を実

施例33と同様の方法に従って分画し、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥の後、減圧下溶媒留去後得られた残渣をクロロホルムで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を702mg、収率93%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 6.84 (brs, 1H), 6.93 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.14 (dd, $J = 3.7\text{ Hz}$, 4.9Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 3.7\text{ Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J = 4.9\text{ Hz}$, 1H), 7.83 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 2H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 204 (M^+)

実施例40

{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} (2-チエニル) メタノン (36)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (112mg) と実施例39で得た4-ヒドロキシフェニル 2-チエニル ケトン (102mg) を混合し、160°C中40分間攪拌した。反応混合物を実施例24と同様の方法で精製することにより、表題の化合物を34mg、収率17%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 4.04 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.65 (d, $J = 5.5\text{ Hz}$, 1H), 7.20 (dd, $J = 3.7\text{ Hz}$, 4.9Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 3.1\text{ Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J = 4.9\text{ Hz}$, 1H), 8.00 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2H), 8.58 (d, $J = 5.5\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FAB-MS, m/z) : 392 ($M^+ + 1$)

実施例41

(4-クロロフェニル) {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} メタノン (37)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (112mg) と市販品の4-クロロフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン (349mg) を混合し、180°C中20分間攪拌した。反応混合物をクロロホルム／酢酸エチル (5/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を26mg、収率12%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90MHz) : δ 4.03 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.66 (d, $J = 5.3\text{Hz}$, 1H), 7.19~7.34 (m, 2H), 7.44~7.56 (m, 4H), 7.71~7.99 (m, 4H), 8.58 (d, $J = 5.3\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 419 (M^+)

実施例42

(4-フルオロフェニル) {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} メタノン (38)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (112mg) と市販品の4-フルオロフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン (324mg) を混合し、170°C中20分間攪拌した。反応混合物を実施例41と同様の方法で精製することにより、表題の化合物を114mg、収率57%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 4.04 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.65 (d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 7.18 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.

8.6 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.5 Hz, 1H),
 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.58 (d, J = 4.9 Hz, 1H)
 質量分析値 (FD-MS, m/z) : 403 (M⁺)

実施例43

{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} (フェニル) メタノン (39)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (91mg) と市販品の4-ヒドロキシベンゾフェノン (243mg) を混合し、180°C中30分間攪拌した。反応混合物を実施例31と同様の方法で精製することにより、表題の化合物を38mg、収率24%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 90MHz) : δ 4.03 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.66 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.31~7.99 (m, 11H), 8.57 (d, J = 5.3 Hz, 1H)
 質量分析値 (FD-MS, m/z) : 385 (M⁺)

実施例44 (参考例)

3, 5-ジメトキシトルエン

アセトニトリル (200ml) に市販品のオルシノール (5.77g) を溶解させ、ジメチル硫酸 (8.47ml) と炭酸カリウム (12.3g) を加えて、2.5時間還流した。反応混合物を氷水にあけ、クロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣をヘキサン/酢酸エチル (5/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を5.04g、収率82%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 2.30 (s, 3H),

3. 76 (s, 6 H), 6. 30 (s, 1 H), 6. 37 (s, 2 H)

実施例 4 5 (参考例)

2, 6-ジメトキシ-4-メチルフェニル 4-メトキシフェニル ケトン

無水テトラヒドロフラン (10 ml) に実施例 4 4 で得た 3, 5-ジメトキシトルエン (1. 00 g) を溶解し、窒素雰囲気下 -45°C 中市販品の 2. 5 M の n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液 (2. 90 ml) を加えた後、30 分間攪拌した。更に、市販品の 4-メトキシベンゾイルクロリド (1. 23 g) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解し、-45°C 中でゆっくり加えた。1 時間室温中で攪拌後、反応混合物を水とクロロホルムで分画し、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒留去後得られた残渣をヘキサン／酢酸エチル (5/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を 384 mg、収率 20 % で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 2. 40 (s, 3 H), 3. 69 (s, 6 H), 3. 85 (s, 3 H), 6. 43 (s, 2 H), 6. 89 (d, J = 9. 2 Hz, 2 H), 7. 82 (d, J = 9. 2 Hz, 2 H)

実施例 4 6 (参考例)

2, 6-ジヒドロキシ-4-メチルフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン

無水塩化メチレン (10 ml) に実施例 4 5 で得た 2, 6-ジメトキシ-4-メチルフェニル 4-メトキシフェニル ケトン (321 mg) を溶解し、氷冷中市販品のトリプロモボラン (349 ml) をゆっくり加えた後、室温中で一晩攪拌した。反応混合物を氷水にあけ、酢酸エチルで分画後、酢酸エチル層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒

留去後、残渣をヘキサン／酢酸エチルで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を 8.7 mg、収率 6.8% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 2.16 (s, 3H), 6.16 (s, 2H), 6.79 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 2H)

実施例 4 7

(2, 6-ジヒドロキシ-4-メチルフェニル) {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} メタノン (4.2)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (6.1 mg) と実施例 4 6 で得た 2, 6-ジヒドロキシ-4-メチルフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン (1.00 mg) をジエチレングリコールジメチルエーテル (0.5 ml) に溶解させ、170°C 中 20 分間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画し、クロロホルム層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後、残渣をクロロホルム／メタノール (1.00 / 1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 3.2 mg、収率 2.7% で得た。

¹H-NMR (DMSO, 500 MHz) :

δ 2.18 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.20 (s, 2H), 6.68 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.54 (d, J = 5.5 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 432 (M⁺ + 1)

実施例48（参考例）

6, 7-ジメトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン(1. 84 g)と市販品の4-ニトロフェノール(3. 42 g)を混ぜ、170°Cにて50分間攪拌した。室温まで放冷した後、反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧化溶媒を留去後、残査をクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を4. 54 g、収率89%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 4. 01 (s, 3H), 4. 06 (s, 3H), 6. 69 (d, $J = 4. 9\text{ Hz}$, 1H), 7. 27 (d, $J = 9. 1\text{ Hz}$, 2H), 7. 37 (s, 1H), 7. 47 (s, 1H), 8. 32 (d, $J = 9. 1\text{ Hz}$, 2H), 8. 62 (d, $J = 4. 9\text{ Hz}$, 1H)
質量分析値(FD-MS, m/z) : 326 (M^+)

実施例49（参考例）

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン

6, 7-ジメトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン(1. 00 g)をN,N-ジメチルホルムアミド/酢酸エチル(30ml/15ml)に溶解し、10%水酸化パラジウム-炭素(69mg)を加え、水素雰囲気下室温にて17時間攪拌した。反応液をセライトを用いて濾過した。母液を飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去し、表題の化合物を799 mg、収率88%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500MHz) : δ 4. 00 (s, 3H), 4. 00 (s, 3H), 6. 47 (d, $J = 5. 5\text{ Hz}$, 1H), 6. 82 (d,

$J = 8.6\text{ Hz}, 2\text{ H}$), 6.96 (d, $J = 9.2\text{ Hz}, 2\text{ H}$), 7.32 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 5.5\text{ Hz}, 1\text{ H}$)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 296 (M^+)

実施例 50

N-[4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリニル)オキシ]フェニル]-3-ピリジンカルボキサミド (61)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (57mg) と市販品のニコチン酸 (37mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解した後、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (79mg) を加え、室温にて5時間攪拌した。反応混合物を水と酢酸エチルで分画し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧化溶媒を留去することにより得られた結晶化物をエーテルで洗浄し、表題の化合物を47mg、収率61%で得た。

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) : \delta 4.05\text{ (s, 3H)}, 4.06\text{ (s, 3H)}, 6.49\text{ (d, }J=4.9\text{ Hz, 1H)}, 7.22\text{ (d, }J=8.6\text{ Hz, 2H}), 7.42\text{ (s, 1H)}, 7.47\text{ (dd, }J=4.9, 7.9\text{ Hz, 1H}), 7.56\text{ (s, 1H)}, 7.77\text{ (d, }J=9.2\text{ Hz, 1H}), 8.26\text{ (d, }J=8.5\text{ Hz, 2H}), 8.49\text{ (d, }J=4.9\text{ Hz, 1H}), 8.79\text{ (d, }J=3.7\text{ Hz, 1H}), 9.13\text{ (s, 1H)}$

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 401 (M^+)

実施例 51

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} - (3, 4-ジメトキシフェニル) カルボキサミド (62)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (56 mg) と市販品の 3, 4-ジメトキシ安息香酸 (60 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解し、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (81 mg) を加え、室温にて 22 時間攪拌した。反応混合物を水と酢酸エチルで分画し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧化溶媒を留去後、残査をクロロホルム／アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 7 mg、収率 8% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 3.87 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.48 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.48 (d, J = 5.5 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 460 (M⁺)

実施例 52

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} - シクロヘキサンカルボキサミド (63)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (52 mg) と市販品のシクロヘキサンカルボン酸 (46 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解し、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カ

ルボジイミド塩酸塩 (8.4 mg) を加え、室温にて22時間攪拌した後、実施例5.1と同様の操作によって精製し、表題の化合物を4.5 mg、収率64%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 1.30 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.43 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.47 (d, J = 5.5 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 406 (M⁺)

実施例5.3

N-[4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリニル)オキシ]フェニル]-2-フランカルボキサミド (6.4)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (5.5 mg) と市販品の2-フランカルボン酸 (3.2 mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解し、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (9.1 mg) を加え、室温にて22時間攪拌した後、実施例5.1と同様の操作によって精製し、表題の化合物を3.5 mg、収率48%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.49 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 1.8, 8.7 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.77 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.5 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 390 (M⁺)

実施例 5 4

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} - 3-チオフェンカルボキサミド (65)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (5.4 mg) と市販品の 3-チオフェンカルボン酸 (4.4 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解し、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (8.2 mg) を加え、室温にて 31 時間攪拌した後、実施例 5 1 と同様の操作によって精製し、表題の化合物を 4.1 mg、収率 5.5% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 4.02 (s, 3 H), 4.04 (s, 3 H), 6.46 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.38 (m, 1 H), 7.55 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 8.05 (dd, J = 1.2, 3.1 Hz, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.47 (d, J = 5.5 Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 406 (M⁺)

実施例 5 5

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} - (4-ニトロフェニル) カルボキサミド (66)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (11.0 mg) と市販品の 4-ニトロ安息香酸 (1.00 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (4 ml) に溶解し、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (1.76 mg) を加え、室温にて 22 時間攪拌した後、実施例

50と同様の操作によって精製し、表題の化合物を126mg、収率77%で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.49 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.29 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.93 (d, J=9.2Hz, 2H), 8.21 (d, J=8.6Hz, 2H), 8.39 (d, J=9.2Hz, 2H), 8.48 (d, J=5.5Hz, 1H), 10.7 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 445 (M⁺)

実施例56

N-[4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリニル)オキシ]フェニル]-
(N,N-ジメチルアミノフェニル)カルボキサミド(67)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(51mg)と市販品の4-ジメチルアミノ安息香酸(44mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(2ml)に溶解し、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(83mg)を加え、室温にて16時間攪拌した後、実施例51と同様の操作によって精製し、表題の化合物を7mg、収率10%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 3.06 (s, 6H), 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.48 (d, J=4.9Hz, 1H), 6.71 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.17 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.74 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.81 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.49 (d, J=5.5Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 443 (M⁺)

実施例 5 7

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} - (4-アセチルフェニル) カルボキサミド (6 8)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (5.4 mg) と市販品の 4-アセチル安息香酸 (4.6 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解し、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (8.7 mg) を加え、室温にて 22 時間攪拌した後、実施例 5 0 と同様の操作によって精製し、表題の化合物を 4.3 mg、収率 53% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 2.66 (s, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 6.48 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 7.39 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.94 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 8.10 (m, 4 H), 8.48 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 10.6 (s, 1 H)
質量分析値 (FD-MS, m/z) : 442 (M⁺)

実施例 5 8

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} - (4-ブチルフェニル) カルボキサミド (6 9)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (5.4 mg) と市販品の 4-ブチル安息香酸 (5.4 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解し、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (8.5 mg) を加え、室温にて 22 時間攪拌した後、実施例 5 1 と同様の操作によって精製し、表題の化合物を 6.5 mg、収率 78% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 500 MHz) : δ 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.38 (m, 2 H), 1.64 (m, 2 H), 2.69 (t, J

= 8. 0 Hz, 2 H), 4. 05 (s, 3 H), 4. 06 (s, 3 H), 6. 48 (d, J = 5. 5 Hz, 1 H), 7. 19 (d, J = 9. 2 Hz, 2 H), 7. 30 (d, J = 8. 6 Hz, 2 H), 7. 42 (s, 1 H), 7. 57 (s, 1 H), 7. 75 (d, J = 8. 6 Hz, 2 H), 7. 82 (d, J = 8. 6 Hz, 2 H), 8. 03 (s, 1 H), 8. 49 (d, J = 5. 5 Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 456 (M⁺)

実施例 59

N-[4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル)オキシ]フェニル]-
(4-アミノフェニル)カルボキサミド (70)

{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル)オキシ]フェニル} (4-ニトロフェニル)カルボキサミド (100 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド/酢酸エチル (9 ml / 5 ml) に溶解し、10%パラジウム-炭素 (6.9 mg) を加え、水素雰囲気下室温にて22時間攪拌した。反応液をセライトを用いて濾過した後、母液を減圧下溶媒留去し、得られた残渣をクロロホルム/アセトンで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 8.5 mg、収率 9.1% で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 3. 94 (s, 3 H), 3. 95 (s, 3 H), 5. 75 (br s, 2 H), 6. 46 (d, J = 4. 9 Hz, 1 H), 6. 61 (d, J = 8. 6 Hz, 2 H), 7. 22 (d, J = 9. 2 Hz, 2 H), 7. 39 (s, 1 H), 7. 52 (s, 1 H), 7. 73 (d, J = 8. 5 Hz, 2 H), 7. 89 (d, J = 9. 2 Hz, 2 H), 8. 46 (d, J = 5. 5 Hz, 1 H), 9. 90 (s, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 415 (M⁺)

実施例 6 0

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} - 4-ピリジンカルボキサミド (71)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (53 mg) と市販品のイソニコチン酸 (45 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解し、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (98 mg) を加え、室温にて62時間攪拌した後、実施例51と同様の操作によって精製し、表題の化合物を22 mg、収率31%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500 MHz) : δ 3.94 (s, 3 H), 3.96 (s, 3 H), 6.48 (d, $J = 5.5\text{ Hz}$, 1 H), 7.29 (d, $J = 9.2\text{ Hz}$, 2 H), 7.39 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.88 (d, $J = 4.3\text{ Hz}$, 2 H), 7.92 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 2 H), 8.48 (d, $J = 4.9\text{ Hz}$, 1 H), 8.80 (d, $J = 4.3\text{ Hz}$, 2 H), 10.6 (s, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 401 (M^+)

実施例 6 1

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} - 2-チオフェンカルボキサミド (72)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (50 mg) と市販品の2-チオフェンカルボン酸 (46 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解し、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (99 mg) を加え、室温にて62時間攪拌した後、実施例51と同様の操作によって精製し、表題の化合物を37 mg、収率54%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 4.02 (s, 3 H),

4. 04 (s, 3 H), 6. 46 (d, J = 5. 5 Hz, 1 H), 7. 11 (m, 1 H), 7. 17 (d, J = 8. 6 Hz, 2 H), 7. 40 (s, 1 H), 7. 55 (m, 1 H), 7. 56 (s, 1 H), 7. 73 (d, J = 8. 5 Hz, 2 H), 7. 73 (m, 1 H), 8. 38 (s, 1 H), 8. 48 (d, J = 4. 9 Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 406 (M⁺)

実施例 62

N-[4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル)オキシ]フェニル]-4-ビフェニルカルボキサミド (73)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (52 mg) をトリエチルアミン／塩化メチレン (3 ml / 2 ml) に懸濁し、市販品のビフェニルカルボン酸クロリド (80 mg) を加え、室温にて25時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去し、得られた残渣をクロロホルム／アセトンで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、得られた結晶をさらにアセトンで洗うことにより表題の化合物を9 mg、収率10%で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 3. 95 (s, 3 H), 3. 95 (s, 3 H), 6. 48 (d, J = 5. 5 Hz, 1 H), 7. 28 (d, J = 9. 2 Hz, 2 H), 7. 40 (s, 1 H), 7. 43 (t, J = 7. 3 Hz, 1 H), 7. 50~7. 53 (m, 3 H), 7. 77 (d, J = 7. 3 Hz, 2 H), 7. 85 (d, J = 8. 6 Hz, 2 H), 7. 96 (m, 2 H), 8. 08 (d, J = 8. 5 Hz, 2 H), 8. 48 (d, J = 4. 9 Hz, 1 H), 10. 4 (s, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 476 (M⁺)

実施例 6 3

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} - (4-ブトキシフェニル) カルボキサミド (74)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (52mg) をトリエチルアミン／塩化メチレン (3ml/2ml) に懸濁し、市販品の4-ブトキシ安息香酸クロリド (0.07ml) を加え、室温にて30時間攪拌した後、実施例62と同様の操作によって精製し、表題の化合物を34mg、収率41%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 0.99 (t, J = 7.3Hz, 3H), 1.52 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 4.03 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.47 (d, J = 4.9Hz, 1H), 6.95 (d, J = 9.2Hz, 2H), 7.18 (d, J = 9.2Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.74 (d, J = 9.2Hz, 2H), 7.86 (d, J = 9.2Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.49 (d, J = 4.9Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 472 (M⁺)

実施例 6 4

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} - (4-プロモフェニル) カルボキサミド (75)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (52mg) と市販品の4-プロモ安息香酸 (78mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解し、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジ

イミド塩酸塩 (102 mg) を加え、室温にて17時間攪拌した後、実施例51と同様の操作によって精製し、表題の化合物を43 mg、収率52%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 4.07 (s, 3 H), 4.07 (s, 3 H), 6.53 (d, $J = 5.5\text{ Hz}$, 1 H), 7.22 (d, $J = 9.2\text{ Hz}$, 2 H), 7.37 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.65 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2 H), 7.84 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2 H), 7.86 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2 H), 8.41 (d, $J = 5.5\text{ Hz}$, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 478 (M^+), 480 ($M^+ + 2$)

実施例65

N-[4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリニル)オキシ]フェニル]-
(4-メトキシカルボニルフェニル)カルボキサミド (76)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (100 mg) と市販品のモノメチルテレフタル酸 (130 mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (4 ml) に溶解し、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (227 mg) を加え、室温にて18時間攪拌した後、実施例51と同様の操作によって精製し、表題の化合物を99 mg、収率64%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 3.98 (s, 3 H), 4.06 (s, 3 H), 4.06 (s, 3 H), 6.49 (d, $J = 4.9\text{ Hz}$, 1 H), 7.22 (d, $J = 9.2\text{ Hz}$, 2 H), 7.43 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.76 (d, $J = 9.2\text{ Hz}$, 2 H), 7.97 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2 H), 8.18 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2 H), 8.49 (d, $J = 5.5\text{ Hz}$, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 458 (M+)

実施例 6 6

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} - 2-ピリジンカルボキサミド (77)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (50 mg) と市販品のピコリン酸 (42 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解し、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (123 mg) を加え、室温にて19時間攪拌した後、実施例 5 1 と同様の操作によって精製し、表題の化合物を 38 mg、収率 56% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 4.06 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.49 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.89 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.94 (m, 1H), 8.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.64 (dd, J = 1.8, 4.9 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 401 (M⁺)

実施例 6 7

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} - (4-ヒドロキシカルボニルフェニル) カルボキサミド (78)

{4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} - (4-メトキシカルボニルフェニル) カルボキサミドをメタノール (3 ml) に溶解し、33%水酸化カリウム水溶液 (1.5 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで2回洗浄し、希塩酸で水層を中和した後クロロホルムで2

回抽出した。クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒留去し、表題の化合物を 3.4 mg、収率 4.5% で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 3.93 (s, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 6.47 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 7.39 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.92 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 8.07 (m, 4 H), 8.47 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 10.5 (s, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 444 (M⁺)

実施例 6.8

N-[4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリニル)オキシ]フェニル]-シクロペンタンカルボキサミド (7.9)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (5.3 mg) と市販品のシクロペンタンカルボン酸 (6.6 mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解し、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (1.10 mg) を加え、室温にて 17 時間攪拌した後、実施例 5.1 と同様の操作によって精製し、表題の化合物を 3.5 mg、収率 5.0% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 1.64 (m, 2 H), 1.81 (m, 2 H), 1.91 (m, 4 H), 2.75 (m, 1 H), 4.04 (s, 3 H), 4.04 (s, 3 H), 6.44 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 7.45 (s, 1 H), 7.55 (m, 1 H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 8.47 (d, J = 5.5 Hz, 1 H),

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 392 (M⁺)

実施例 69

N-[4-[6,7-ジメトキシ-4-キノリニル)オキシ]フェニル]-アダマンタンカルボキサミド(81)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(51mg)と市販品のアダマンタンカルボン酸(110mg)をN, N-ジメチルホルムアミド(2ml)に溶解し、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(107mg)を加え、室温にて15時間攪拌した後、実施例51と同様の操作によって精製し、表題の化合物を13mg、収率17%で得た。

¹H-NMR(CDCI₃, 500MHz) : δ 1.82(m, 6H), 2.00(m, 6H), 2.13(m, 3H), 4.05(s, 3H), 4.05(s, 3H), 6.44(d, J=4.9Hz, 1H), 7.15(d, J=9.2Hz, 2H), 7.42(s, 1H), 7.55(m, 1H), 7.64(d, J=9.2Hz, 2H), 8.46(d, J=4.9Hz, 1H),
質量分析値(FD-MS, m/z) : 458(M⁺)

実施例 70

N-[4-[6,7-ジメトキシ-4-キノリニル)オキシ]フェニル)-(4-アセトキシフェニル)カルボキサミド(80)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(110mg)と市販品の4-アセトキシ安息香酸(207mg)をN, N-ジメチルホルムアミド(6ml)に溶解し、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(223mg)を加え、室温にて7時間攪拌した後、実施例51と同様の操作によって精製し、表題の化合物を123mg、収率72%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 2.35 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.49 (d, J = 4.9Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.2Hz, 2H), 7.25 (d, J = 9.1Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.73 (d, J = 9.2Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.6Hz, 2H), 8.50 (d, J = 5.5Hz, 1H),

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 458 (M⁺)

実施例 71

N-[4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリニル)オキシ]フェニル]-2-(6-アセトキシナフチル)カルボキサミド (82)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (51mg) と市販品の6-アセトキシ-2-ナフトエ酸 (121mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解し、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (124mg) を加え、室温にて13時間攪拌した後、実施例51と同様の操作によって精製し、表題の化合物を66mg、収率75%で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) : δ 2.38 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.49 (d, J = 5.5Hz, 1H), 7.20 (d, J = 9.2Hz, 2H), 7.30 (dd, J = 2.4, 9.2Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.61 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.2Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.6Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.49 (d, J = 4.9Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 508 (M^+)

実施例 72

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} - (4-ヒドロキシフェニル) カルボキサミド (83)

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} - (4-アセトキシフェニル) カルボキサミド (103mg) をメタノール (4ml) に溶解し、35%水酸化カリウム水溶液 (2ml) を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル／水で分画し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた結晶をエーテルで洗浄し、表題の化合物を77mg、収率82%で得た。

1H -NMR (DMSO-d₆, 500MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.46 (d, J = 4.9Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.24 (d, J = 9.2Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.6Hz, 2H), 7.90 (d, J = 9.2Hz, 2H), 8.47 (d, J = 5.5Hz, 1H), 10.1 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 417 ($M^+ + 1$)

実施例 73

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} - 2-(6-ヒドロキシナフチル) カルボキサミド (84)

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} - 2-(6-アセトキシナフチル) カルボキサミド (47mg) をメタノール (4ml) に溶解し、35%水酸化カリウム水溶液 (2ml) を加え、室温で5時間

攪拌した後、実施例72と同様の操作によって精製し、表題の化合物を37mg、収率86%で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) : δ 3.95 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.49 (d, J = 4.9Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.6Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.92~7.98 (m, 4H), 8.47~8.48 (m, 2H), 10.0 (br s, 1H), 10.4 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 467 (M⁺+1)

実施例74

N-(4-メトキシフェニル)-N'-(4-[6,7-ジメトキシ-4-キノリニル]オキシ)フェニル)ウレア(43)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(53mg)をトルエン(3ml)に加熱溶解した後、4-メトキシフェニルイソシアネート(0.2ml)を加え、30分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を54mg、収率68%で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) : δ 3.72 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.44 (d, J = 4.9Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.19 (d, J = 9.2Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.5Hz, 2H), 8.46 (d, J = 5.5Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.73 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 445 (M⁺)

実施例 75

N - (4 - フルオロフェニル) - N' - {4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ] フェニル} ウレア (44)

6, 7 - ジメトキシ - 4 - (4 - アミノフェノキシ) キノリン (5.4 mg) をトルエン (3 ml) に加熱溶解した後、4 - フルオロフェニルイソシアネート (0.2 ml) を加え、70 分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を 3.8 mg、収率 48 % で得た。

^1H -NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 3.94 (s, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 6.44 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 7.12 (m, 2 H), 7.19 (m, 2 H), 7.38 (s, 1 H), 7.47 (m, 2 H), 7.51 (s, 1 H), 7.59 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 8.45 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H) 質量分析値 (FD-MS, m/z) : 433 (M⁺)

実施例 76

N - (4 - ブロモフェニル) - N' - {4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ] フェニル} ウレア (45)

6, 7 - ジメトキシ - 4 - (4 - アミノフェノキシ) キノリン (5.2 mg) をトルエン (3 ml) に加熱溶解した後、4 - ブロモフェニルイソシアネート (0.2 ml) を加え、50 分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を 5.6 mg、収率 64 % で得た。

^1H -NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 3.94 (s, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 6.44 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.19 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 7.39 (s, 1 H), 7.45 (m, 4 H), 7.51 (s, 1 H), 7.59 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 8.46 (d, J

= 5. 5 Hz, 1 H), 8. 86 (s, 1 H), 8. 86 (s, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 493 (M⁺), 495 (M⁺+2)

実施例 7 7

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} -
N' - (4-ニトロフェニル) ウレア (4 6)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (103 mg) をトルエン (10 ml) に加熱溶解した後、4-ニトロフェニルイソシアネート (366 mg) を加え、60分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を 141 mg、収率 88% で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 3. 94 (s, 3 H), 3. 95 (s, 3 H), 6. 45 (d, J = 5. 5 Hz, 1 H), 7. 23 (d, J = 8. 6 Hz, 2 H), 7. 39 (s, 1 H), 7. 51 (s, 1 H), 7. 62 (d, J = 9. 2 Hz, 2 H), 7. 71 (d, J = 9. 2 Hz, 2 H), 8. 20 (d, J = 9. 2 Hz, 2 H), 8. 46 (d, J = 5. 5 Hz, 1 H), 9. 08 (s, 1 H), 9. 49 (s, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 460 (M⁺)

実施例 7 8

N - (4-ブチルフェニル) - N' - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} ウレア (4 7)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (50 mg) をトルエン (3 ml) に加熱溶解した後、4-ブチルフェニルイソシアネート (0. 2 ml) を加え、26分間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表

題の化合物を 3.6 mg、収率 4.5%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃/CD₃OD, 500 MHz) : δ 0.93 (m, 3 H), 1.35 (m, 2 H), 1.57 (m, 2 H), 2.57 (m, 2 H), 4.06 (s, 3 H), 4.06 (s, 3 H), 6.49 (m, 1 H), 7.14 (m, 4 H), 7.33~7.62 (m, 6 H), 8.39 (m, 1 H)
質量分析値 (FD-MS, m/z) : 471 (M⁺)

実施例 79

N - (4 - アミノフェニル) - N' - {4 - [(6, 7 -ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ] フェニル} ウレア (48)

N - {4 - [(6, 7 -ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ] フェニル} - N' - (4 - ニトロ) フェニルウレア (111 mg) を N, N -ジメチルホルムアミド (7 ml) に溶解し、10%水酸化パラジウム - 炭素 (100 mg) を加え、水素雰囲気下室温にて 22 時間攪拌した。反応液をセライトを用いて濾過した後、母液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去し、表題の化合物を 66 mg、収率 63%で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 3.94 (s, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 4.74 (br s, 2 H), 6.43 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 6.52 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.08 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.16 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 7.38 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.55 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 8.14 (s, 1 H), 8.45 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 8.61 (s, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 430 (M⁺)

実施例 8 0

N - (4 - アセチルフェニル) - N' - {4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ] フェニル} ウレア (49)

6, 7 - ジメトキシ - 4 - (4 - アミノフェノキシ) キノリン (51 mg) をトルエン (3 ml) に加熱溶解した後、4 - アセチルフェニルイソシアネート (210 mg) を加え、20分間加熱還流した。残査をクロロホルム／アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 50 mg、収率 64% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃/CD₃OD, 500 MHz) : δ 2.59 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.50 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.40 (d, J = 5.5 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 457 (M⁺)

実施例 8 1

N - {4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ] フェニル} - N' - (4 - フェノキシフェニル) ウレア (50)

6, 7 - ジメトキシ - 4 - (4 - アミノフェノキシ) キノリン (53 mg) をトルエン (3 ml) に加熱溶解した後、4 - フェノキシフェニルイソシアネート (0.2 ml) を加え、30分間加熱還流した。残査をクロロホルム／アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 55 mg、収率 60% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃/CD₃OD, 500 MHz) : δ 4.46 (s,

3 H), 4.46 (s, 3 H), 6.51 (m, 1 H), 6.98~7.62 (m, 15 H), 8.40 (m, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 507 (M⁺)

実施例 8 2

N-(4-イソプロピルフェニル)-N'-(4-[6,7-ジメトキシ-4-キノリニル]オキシ)フェニル}ウレア (51)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (51 mg) をトルエン (3 ml) に加熱溶解した後、4-イソプロピルフェニルイソシアネート (0.2 ml) を加え、26分間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 70 mg、収率 90% で得た。

¹H-NMR (CD₃OD, 500 MHz) : δ 1.18 (d, J = 6.7 Hz, 6 H), 2.82 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 4.01 (s, 3 H), 6.37 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.04 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.11 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.26 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.41 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 7.54 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.42 (d, J = 5.5 Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 457 (M⁺)

実施例 8 3

N-(4-トリフルオロメチルフェニル)-N'-(4-[6,7-ジメトキシ-4-キノリニル]オキシ)フェニル}ウレア (52)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (53 mg) を

トルエン（3 ml）に加熱溶解した後、4-トリフルオロメチルフェニルイソシアネート（0.2 ml）を加え、10分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を 7.7 mg、収率 8.8% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 500 MHz) : δ 4.05 (s, 3 H), 4.05 (s, 3 H), 6.52 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 7.36 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.63 (s, 1 H), 8.40 (d, J = 5.5 Hz, 1 H)
 質量分析値 (FD-MS, m/z) : 483 (M⁺)

実施例 8-4

N-(4-n-ブチルフェニル)-N'-(2-[6,7-ジメトキシ-4-キノリル]オキシ)フェニル}ウレア (147)

実施例 4-8において、4-ニトロフェノールにかえて2-ニトロフェノールを用いたほかは同様に製した 6, 7-ジメトキシ-4-(2-ニトロフェノキシ)キノリンを実施例 4-9と同様に還元して得た、6, 7-ジメトキシ-4-(2-アミノフェノキシ)キノリン (5.6 mg) をトルエン (3 ml) に加熱溶解した後、4-n-ブチルフェニルイソシアネート (0.2 ml) を加え、30分間加熱還流した。残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 4.5 mg、収率 5.0% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 500 MHz) : δ 0.89 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.30 (m, 2 H), 1.52 (m, 2 H), 2.50 (m, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 6.22 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 6.87 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 6.96 ~

7. 01 (m, 4 H), 7. 15 (br s, 1 H), 7. 28~7. 31 (m, 4 H), 8. 12 (br s, 1 H), 8. 26 (d, J = 4. 9 Hz, 1 H), 8. 58 (d, J = 7. 9 Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 471 (M⁺)

実施例 8 5

N - (4 - n - ブチルフェニル) - N' - {3 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (91)

実施例 4 8において、4-ニトロフェノールにかえて3-ニトロフェノールを用いたほかは同様に製した6, 7-ジメトキシ-4-(3-ニトロフェノキシ)キノリンを実施例 4 9と同様に還元して得た、6, 7-ジメトキシ-4-(3-アミノフェノキシ)キノリン(51 mg)をトルエン(3 ml)に加熱溶解した後、4-n-ブチルフェニルイソシアネート(0. 2 ml)を加え、50分間加熱還流した。残渣をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を26 mg、収率32%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 0. 89 (t, J = 7. 3 Hz, 3 H), 1. 30 (m, 2 H), 1. 52 (m, 2 H), 2. 51 (m, 2 H), 3. 95 (s, 1 H), 4. 00 (s, 1 H), 6. 49 (d, J = 5. 5 Hz, 1 H), 6. 81 (d, J = 8. 0 Hz, 1 H), 7. 04 (d, J = 7. 9 Hz, 2 H), 7. 21~7. 30 (m, 5 H), 7. 37 (s, 1 H), 7. 51 (s, 1 H), 7. 84 (br s, 1 H), 8. 24 (br s, 1 H), 8. 43 (d, J = 4. 9 Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 471 (M⁺)

実施例 8 6

N-n-ブチル-N'-(4-[6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア(139)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(51mg)をトルエン(3ml)に加熱溶解した後、n-ブチルイソシアネート(0.2ml)を加え、14時間加熱還流した。残渣をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を31mg、収率46%を得た。

¹H-NMR(CDCI₃, 500MHz) : δ 0.93(t, J=7.3Hz, 3H), 1.37(m, 2H), 1.53(m, 2H), 3.28(m, 2H), 4.04(s, 3H), 4.04(s, 3H), 5.04(brs, 1H), 6.44(d, J=5.5Hz, 1H), 6.98(brs, 1H), 7.11(d, J=9.2Hz, 2H), 7.41(s, 1H), 7.43(d, J=9.2Hz, 2H), 7.55(s, 1H), 8.46(d, J=4.9Hz, 1H)

質量分析値(FD-MS, m/z) : 395(M⁺)

実施例 8 7

N-{4-[6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-
(4-トリフルオロメチルフェニル)カルボキサミド(157)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(53mg)と市販品の4-トリフルオロメタン安息香酸(102mg)をN, N-ジメチルホルムアミド(3ml)に溶解した後、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(102mg)を加え、室温にて14時間攪拌した。反応混合物を水と酢酸エチルで分画し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄

した後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧化溶媒を留去することにより得られた結晶化物を酢酸エチルで洗浄し、表題の化合物を 3.2 mg、収率 38% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.48 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.13 (br s, 1H), 8.49 (d, J = 5.5 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 468 (M⁺)

実施例 88

N-[4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル]- (4-シクロヘキシルフェニル)カルボキサミド (158)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (5.2 mg) と市販品の4-シクロヘキシル安息香酸 (1.09 mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解した後、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (1.10 mg) を加え、室温にて 14 時間攪拌した後、実施例 51 と同様の操作によって精製し、表題の化合物を 5.4 mg、収率 64% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 1.25~1.86 (m, 10H), 2.55 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.75 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 482 (M⁺)

実施例 89

N - {3 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} - (4 - t - プチルフェニル) カルボキサミド (159)

6, 7-ジメトキシ-4-(3-アミノフェノキシ) キノリン (54 mg) と市販品の 4-t-ブチル安息香酸 (102 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解した後、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (106 mg) を加え、室温にて6時間攪拌した後、実施例 51 と同様の操作によって精製し、表題の化合物を 29 mg、収率 35 % で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 1.34 (s, 9 H), 4.01 (s, 3 H), 4.04 (s, 3 H), 6.55 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 6.97 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.29~7.68 (m, 7 H), 7.85 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 8.48 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 8.59 (br s, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 456 (M⁺)

実施例 90

N - {3 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) チオ] フェニル} - (4 - t - ブチルフェニル) カルボキサミド (160)

6, 7-ジメトキシ-4-(3-アミノフェニルチオ) キノリン (62 mg) と市販品の 4-t-ブチル安息香酸 (109 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解した後、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (112 mg) を加え、室温にて 25 時間攪拌した後、

実施例51と同様の操作によって精製し、表題の化合物を54mg、収率57%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 1.31 (s, 9H), 4.00 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 6.83 (d, J = 4.9Hz, 1H), 7.20~7.99 (m, 9H), 8.06 (m, 1H), 8.39 (d, J = 4.9Hz, 1H), 8.60 (br s, 1H)
 質量分析値 (FD-MS, m/z) : 472 (M^+)

実施例91

$\text{N}-\{4-\left[(6,7-\text{ジメトキシ}-4-\text{キノリル})\text{チオ}\right]\text{フェニル}\}-\left(4-\text{ブチルフェニル}\right)\text{カルボキサミド (161)}$

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(62mg)と市販品の4-ブチル安息香酸(104mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(3ml)に溶解した後、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(117mg)を加え、室温にて21時間攪拌した後、実施例51と同様の操作によって精製し、表題の化合物を21mg、収率22%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 0.94 (t, J = 7.3Hz, 3H), 1.38 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 2.69 (t, J = 7.9Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.72 (d, J = 4.9Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.9Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.81 (d, J = 7.9Hz, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.5Hz, 1H)
 質量分析値 (FD-MS, m/z) : 472 (M^+)

実施例92

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} - N' - (4-メチルチオフェニル) ウレア (163)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (53mg) をトルエン (3ml) に加熱溶解した後、4-メチルチオフェニルイソシアネート (0.2ml) を加え、8分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を62mg、収率76%を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, 500MHz) : δ 2.44 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.44 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.19 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.23 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.44 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.6Hz, 2H), 8.46 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.79 (s, 1H)
 質量分析値 (FD-MS, m/z) : 461 (M⁺)

実施例93

N - (3-エトキシカルボニルフェニル) - N' - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (164)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (53mg) をトルエン (5ml) に加熱溶解した後、3-エトキシカルボニルフェニルイソシアネート (284mg) を加え、1時間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を18mg、収率20%を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 500MHz) : δ 1.38 (m, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.35 (m, 2H), 6.4

100

5 (d, J = 5. 5 Hz, 1 H), 7. 12 (d, J = 9. 2 Hz, 2 H),
 7. 40 (s, 1 H), 7. 47 (d, J = 9. 2 Hz, 2 H), 7. 47 (d,
 J = 8. 6 Hz, 2 H), 7. 58 (s, 1 H), 7. 96 (d, J = 9. 2 Hz,
 2 H), 8. 05 (s, 1 H), 8. 17 (s, 1 H), 8. 47 (d, J
 = 5. 5 Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 487 (M⁺)

実施例 9 4

N - (4 - クロロフェニル) - N' - {4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (165)

6, 7 - ジメトキシ - 4 - (4 - アミノフェノキシ) キノリン (5.2 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、4 - クロロフェニルイソシアネート (0.2 ml) を加え、1 時間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を 4.3 mg、収率 55 % で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 3.94 (s, 3 H),
 3.95 (s, 3 H), 6.44 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.20 (d,
 J = 9.2 Hz, 2 H), 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.38
 (s, 1 H), 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 7.51 (s, 1 H),
 7.58 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 8.46 (d, J = 4.9 Hz, 1 H)
 , 8.83 (br s, 1 H), 8.83 (br s, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 449 (M⁺), 451 (M⁺+2)

実施例 9 5

N - (2 - イソプロピルフェニル) - N' - {4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (166)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(4.4mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解した後、2-イソプロピルフェニルイソシアネット(0.2ml)を加え、80分間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を1.4mg、収率20%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 1.21 (m, 6H), 3.21 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.42 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 7.09~7.55 (m, 11H), 8.46 (m, 1H)

質量分析値(FD-MS, m/z) : 457 (M^+)

実施例96

N-[4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル]-N' -フェニルウレア(167)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(5.1mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解した後、フェニルイソシアネット(0.2ml)を加え、50分間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を2.1mg、収率41%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 4.04 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.61 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.36~7.44 (m, 10H), 7.99 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.36 (m, 1H)

質量分析値(FD-MS, m/z) : 431 (M^+)

実施例97

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} - N' - (2-ニトロフェニル) ウレア (168)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (83mg) をトルエン (8ml) に加熱溶解した後、4-ニトロフェニルイソシアネート (370mg) を加え、40分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を58mg、収率45%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, 500MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.46 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.23 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.62 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.71 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 8.46 (d, J=5.5Hz, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.96 (s, 1H)
質量分析値 (FD-MS, m/z) : 460 (M⁺)

実施例98

N - (2-アミノフェニル) - N' - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (169)

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} - N' - (2-ニトロフェニル) ウレア (42mg) をN, N-ジメチルホルムアミド/酢酸エチル (12ml/6ml) に溶解し、20%水酸化パラジウム-炭素 (70mg) を加え、水素雰囲気下室温にて3時間攪拌した。反応液をセライトを用いて濾過した後、母液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去し、表題の化合物を39mg、収率100%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, 500MHz) : δ 3.94 (s, 3H),

3. 95 (s, 3 H), 4. 77 (br s, 2 H), 6. 44 (d, J = 5. 5 Hz, 1 H), 6. 58 (m, 1 H), 6. 75 (m, 1 H), 6. 85 (m, 1 H), 7. 18 (d, J = 8. 5 Hz, 2 H), 7. 34 (m, 1 H), 7. 38 (s, 1 H), 7. 52 (s, 1 H), 7. 58 (d, J = 9. 2 Hz, 2 H), 8. 29 (s, 1 H), 8. 46 (d, J = 4. 9 Hz, 1 H), 8. 92 (s, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 430 (M⁺)

実施例99

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -
N' - (3-ニトロフェニル) ウレア (170)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (83 mg) をトルエン (6 ml) に加熱溶解した後、3-ニトロフェニルイソシアネート (384 mg) を加え、40分間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 44 mg、収率 34% で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 3. 99 (s, 3 H), 4. 04 (s, 3 H), 6. 43 (d, J = 4. 9 Hz, 1 H), 7. 10 (d, J = 9. 2 Hz, 2 H), 7. 38 (m, 2 H), 7. 47 (d, J = 8. 6 Hz, 2 H), 7. 57 (s, 1 H), 7. 81 (m, 2 H), 8. 19 (s, 1 H), 8. 31 (s, 1 H), 8. 46 (d, J = 4. 9 Hz, 1 H), 8. 59 (s, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 460 (M⁺)

実施例100

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} - N' - オクチルウレア (171)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (51 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、オクチルイソシアネート (0.2 ml) を加え、2時間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 32 mg、収率 41% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 0.87 (m, 3 H), 1.26~1.30 (m, 10 H), 1.53 (m, 2 H), 3.27 (m, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 4.03 (s, 3 H), 5.04 (m, 1 H), 6.44 (d, $J = 5.5\text{ Hz}$, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 7.10 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2 H), 7.41 (s, 1 H), 7.42 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2 H), 7.55 (s, 1 H), 8.46 (d, $J = 4.9\text{ Hz}$, 1 H)
質量分析値 (FD-MS, m/z) : 451 (M^+)

実施例101

N - (3-アミノフェニル) - N' - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (172)

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} - N' - (3-ニトロフェニル) ウレア (28 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド/酢酸エチル (5 ml/2.5 ml) に溶解し、20% 水酸化パラジウム-炭素 (9.7 mg) を加え、水素雰囲気下室温にて 3 時間攪拌した。反応液をセライトを用いて濾過した後、母液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去し、表題の化合物を 13 mg、収率 51% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 4.02 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.41 (m, 1H), 6.41 (d, J = 5.5Hz, 1H), 6.61 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.09 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.47 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.5Hz, 1H)
 質量分析値 (FD-MS, m/z) : 430 (M⁺)

実施例102

N-アリル-N'-(4-[6,7-ジメトキシ-4-キノリル]オキシ)フェニル)ウレア (173)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (50mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶解した後、アリルイソシアネート (0.2ml) を加え、80°C下15時間加熱攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残査をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 61mg、収率 96%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 3.90 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 5.12 (d, J = 10.4Hz, 1H), 5.23 (d, J = 17.7Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.88 (m, 1H), 6.41 (d, J = 4.9Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.5, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.5Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 379 (M^+)

実施例 103

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -
N' - (1-ナフチル) ウレア (174)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (5.0 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、1-ナフチルイソシアネート (0.2 ml) を加え、20分間加熱還流した。残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 4.1 mg、収率 5.2% で得た。

1H -NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 3.95 (s, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 6.45 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 7.38 (s, 1 H), 7.48~7.65 (m, 7 H), 7.92~8.15 (m, 3 H), 8.46 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 9.20 (s, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 465 (M^+)

実施例 104

N - (2-ビフェニル) - N' - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (175)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (5.2 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、2-ビフェニルイソシアネート (0.2 ml) を加え、30分間加熱還流した。残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 5.6 mg、収率 6.4% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 3.97 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.35 (d, J = 5.5Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.40 (d, J = 9.2Hz, 2H), 7.14~7.39 (m, 11H), 7.54 (s, 1H), 7.89 (br s, 1H), 8.08 (d, J = 8.6Hz, 1H), 8.33 (d, J = 5.5Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 491 (M⁺)

実施例105

N-(4-エチルフェニル)-N'-(4-[6,7ジメトキシ-4-キノリル]オキシ)フェニル}ウレア (188)

6,7ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (51mg) をトルエン (5ml) に加熱溶解した後、4-エチルフェニルイソシアネート (0.2ml) を加え、90分間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 42mg、収率 5.6% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 1.18 (m, 3H), 2.58 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 6.39 (d, J = 5.5Hz, 1H), 7.07 (d, J = 9.2Hz, 2H), 7.11 (d, J = 7.9Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.43 (d, J = 4.9Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 443 (M⁺)

実施例106

N-ベンゾイル-N'-(4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)ウレア(189)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(52mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解した後、ベンゾイルイソシアネート(0.2ml)を加え、50分間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を11mg、収率15%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 500MHz) : δ 4.06(s, 3H), 4.07(s, 3H), 6.49(d, J=4.9Hz, 1H), 7.20(d, J=9.2Hz, 2H), 7.43(s, 1H), 7.54(m, 2H), 7.58(s, 1H), 7.65(m, 1H), 7.71(d, J=9.2Hz, 2H), 8.04(d, J=7.9Hz, 2H), 8.50(d, J=5.5Hz, 1H), 9.53(s, 1H), 11.04(s, 1H)

質量分析値(FD-MS, m/z) : 443(M⁺)

実施例107

N-エトキシカルボニル-N'-(4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)ウレア(190)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(52mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解した後、エトキシカルボニルイソシアネート(0.2ml)を加え、15分間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を20mg、収率28%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 500MHz) : δ 1.37(t, J=7.3H

z, 3 H), 4.10 (s, 3 H), 4.17 (s, 3 H), 4.31 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 6.70 (d, J = 6.1 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.64 (s, 1 H), 7.72 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 8.12 (s, 1 H), 8.50 (d, J = 6.7 Hz, 1 H), 10.08 (s, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 411 (M⁺)

実施例 108

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -
N' - (2-メチルフェニル) ウレア (56)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (51 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、2-メチルフェニルイソシアネート (0.2 ml) を加え、15分間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 61 mg、収率 82% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 2.20 (s, 3 H), 4.00 (s, 3 H), 4.03 (s, 3 H), 4.31 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 6.40 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.05~7.20 (m, 6 H), 7.39 (s, 1 H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.55 (s, 1 H), 7.60 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 7.80 (s, 1 H), 8.45 (d, J = 5.5 Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 429 (M⁺)

実施例 109

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -
N' - (3-メチルフェニル) ウレア (55)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (51 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、3-メチルフェニルイソシアネート (0. 2 ml) を加え、15分間加熱還流した。残査をクロロホルム／アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 41 mg、収率 56% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 2. 32 (s, 3 H), 4. 02 (s, 3 H), 4. 04 (s, 3 H), 6. 43 (d, $J = 5. 5\text{ Hz}$, 1 H), 6. 93 (d, $J = 7. 3\text{ Hz}$, 1 H), 7. 10~7. 22 (m, 6 H), 7. 41 (s, 1 H), 7. 44~7. 47 (m, 3 H), 7. 56 (s, 1 H), 8. 46 (d, $J = 5. 5\text{ Hz}$, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 429 (M^+)

実施例 110

N - (2-フルオロフェニル) -N' - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (60)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (51 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、2-フルオロフェニルイソシアネート (0. 2 ml) を加え、15分間加熱還流した。残査をクロロホルム／アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 54 mg、収率 73% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 4. 01 (s, 3 H), 4. 04 (s, 3 H), 6. 44 (d, $J = 5. 5\text{ Hz}$, 1 H), 6. 97~

111

7. 04 (m, 2 H), 7. 10~7. 12 (m, 3 H), 7. 42 (s, 1 H),
 , 7. 49 (d, J = 9. 2 Hz, 2 H), 7. 57 (s, 1 H), 7. 73
 (s, 1 H), 8. 17 (m, 1 H), 8. 35 (s, 1 H), 8. 48 (d,
 J = 5. 5 Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 433 (M⁺)

実施例 111

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -
N' - プロピルウレア (194)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (5.4 mg) を N, N-ジメチルフォルムアミド (3 ml) に溶解した後、プロピルイソシアネート (0. 2 ml) を加え、80°C 下 24 時間加熱攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム／アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 5.9 mg、収率 8.4% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 0. 93 (m, 3 H),
 1. 55 (m, 2 H), 3. 24 (m, 2 H), 4. 02 (s, 3 H),
 4. 02 (s, 3 H), 5. 47 (t, J = 5. 5 Hz, 1 H), 6. 41 (d,
 J = 4. 9 Hz, 1 H), 7. 08 (d, J = 8. 5 Hz, 2 H), 7. 39
 (s, 1 H), 7. 43 (d, J = 9. 2 Hz, 2 H), 7. 55 (s, 1 H),
 7. 60 (br s, 1 H), 8. 44 (d, J = 5. 5 Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 381 (M⁺)

実施例 112

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -
N' - (4-フェニルカルボニルフェニル) ウレア (195)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (54 mg) をトルエン (5 ml) に懸濁し、トリフオスゲン (53 mg) を加え、20分間加熱還流した。反応液に4-アミノベンゾフェノン (85 mg) を加え、1時間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 19 mg、収率 21% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 4.01 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.44 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.46~7.80 (m, 12H), 8.14 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.5 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 519 (M⁺)

実施例 113

N-ヘキシリ-N' - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]
フェニル} ウレア (196)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (52 mg) を N, N-ジメチルフォルムアミド (3 ml) に溶解した後、ヘキシリソシアネート (0.2 ml) を加え、60°C 下 15 時間加熱攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム

で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残査をクロロホルム／アセトン（10/1）で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 6.3 mg、収率 8.4% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 0.85 (m, 3H), 1.25~1.47 (m, 6H), 1.50 (m, 2H), 3.26 (q, d = 6.7 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 5.68 (br s, 1H), 6.40 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.44 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.43 (d, J = 4.9 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 423 (M⁺)

実施例 114

N-(5-インダニル)-N'-(4-[6,7ジメトキシ-4-キノリル]オキシ)フェニル}ウレア (197)

6,7ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (51 mg) をトルエン (5 ml) に懸濁し、トリフオスゲン (54 mg) を加え、12 分間加熱還流した。反応液に 4-アミノインダン (36 mg) を加え、36 分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残査をクロロホルム／アセトン（10/1）で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 1.3 mg、収率 1.6% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 2.04 (m, 2H), 2.82~2.86 (m, 4H), 4.01 (s, 3H), 4.03 (s, 3H)

, 6. 40 (d, J = 5. 5 Hz, 1 H), 7. 03 (m, 1 H), 7. 08 (d, J = 8. 5 Hz, 2 H), 7. 13 (m, 1 H), 7. 32 (s, 1 H), 7. 40~7. 57 (m, 6 H), 8. 44 (d, J = 4. 9 Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 455 (M⁺)

実施例 115

N - (3, 4-ジメトキシフェニル) - N' - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (198)

3, 4-ジメトキシアニリン (42 mg) をトルエン (5 ml) に溶解し、トリホスゲン (24 mg) を加え、22分間加熱還流した。反応液に6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (51 mg) (52 mg) を加え、18分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残査をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 15 mg、収率 18 %で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 3. 84 (s, 3 H), 3. 85 (s, 3 H), 4. 01 (s, 3 H), 4. 04 (s, 3 H), 6. 43 (d, J = 4. 9 Hz, 1 H), 6. 75~6. 80 (m, 2 H), 7. 10 (d, J = 9. 2 Hz, 2 H), 7. 16 (s, 1 H), 7. 38 (s, 1 H), 7. 41 (s, 1 H), 7. 45 (d, J = 8. 5 Hz, 2 H), 7. 56 (s, 1 H), 7. 59 (s, 1 H), 8. 46 (d, J = 4. 9 Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 475 (M⁺)

実施例 116

N-(3, 4-エチレンジオキシフェニル)-N'-(4-[6, 7-ジメトキシ-4-キノリル]オキシ)フェニル)ウレア (199)

3, 4-エチレンジオキシアニリン (80 mg) をトルエン (5 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.5 ml) を加えた後トリホスゲン (50 mg) を加え、1 時間加熱還流した。反応液に 6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (52 mg) を加え、100 分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残査をクロロホルム／アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 62 mg、収率 74% で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.19~4.21 (m, 4H), 6.43 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.74~6.78 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.17 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.45 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.69 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 473 (M⁺)

実施例 117

N-メチル-N-(4-[6, 7-ジメトキシ-4-キノリル]オキシ)フェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア (200)

無水酢酸 (0.27 ml) にギ酸 (0.13 ml) を加え、60°C 下 2 時間加熱攪拌した。反応液にテトラヒドロフラン (8 ml) に溶解した 6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (303 mg) を加え、室温にて

45分間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残査をクロロホルム／アセトン（10／1）で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、6, 7-ジメトキシ-4-(4-ホルミルアミノフェノキシ)キノリンを327mg得た。

この6, 7-ジメトキシ-4-(4-ホルミルアミノフェノキシ)キノリン(317mg)をテトラヒドロフラン(9ml)に溶解し、水素化アルミニウムリチウム(181mg)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残査をクロロホルム／アセトン（10／1）で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、6, 7-ジメトキシ-4-(4-メチルアミノフェノキシ)キノリンを239mg得た。

この6, 7-ジメトキシ-4-(4-メチルアミノフェノキシ)キノリン(49mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解した後、4-メトキシフェニルイソシアネート(0.2ml)を加え、12時間加熱還流した。残査をクロロホルム／アセトン（10／1）で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を47mg、収率51%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 3.38 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.14 (br s, 1H), 6.59 (d, J=5.5Hz, 1H), 6.82 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.21 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.29 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.55 (d, J=5.5Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 459 (M⁺)

実施例 118

N-メチル-N-フェニル-N'-(4-[6,7-ジメトキシ-4-キノリル]オキシ)フェニル}ウレア (201)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (72 mg) をトルエン (7 ml) に懸濁し、トリホスゲン (52 mg) を加え、3時間加熱還流した。反応液にN-メチルアニリン (0.05 ml) を加え、1時間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を除去し、残査をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を48 mg、収率46%を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 3.37 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.32 (br s, 1H), 6.41 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.37~7.53 (m, 8H), 7.54 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.5 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 429 (M⁺)

実施例 119

N-メチル-N-(4-メトキシフェニル)-N'-(4-[6,7-ジメトキシ-4-キノリル]オキシ)フェニル}ウレア (202)

N-(4-メトキシフェニル)-N'-(4-[6,7-ジメトキシ-4-キノリル]オキシ)フェニル}ウレア (99 mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (42 mg) を加え、室温にて20

分間攪拌した後ヨウ化メチル(0.03ml)を加え、同温度下1時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を91mg、収率87%で得た。

¹H-NMR(CDCI₃, 500MHz): δ 3.23(s, 3H), 3.24(s, 3H), 3.75(s, 3H), 4.05(s, 3H), 4.06(s, 3H), 6.27(d, J=5.5Hz, 1H), 6.69(d, J=8.5Hz, 2H), 6.81(d, J=9.2Hz, 2H), 6.89(d, J=9.2Hz, 2H), 6.91(d, J=9.2Hz, 2H), 7.42(s, 1H), 7.51(s, 1H), 8.53(d, J=4.9Hz, 1H)

質量分析値(FD-MS, m/z): 473(M⁺)

実施例120(参考例)

3,4-ジクロロフェニル4-メトキシフェニルケトン

市販品のニトロメタン(10ml)中、市販品のアニソール(1.081g)と市販品の3,4-ジクロロベンゾイルクロリド(2.095g)と市販品のイッテルビウム(III)トリフルオロメタンスルホネート(620mg)を加え、60°Cにて8時間攪拌した。反応混合物を水とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン/酢酸エチルで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフにより精製し、表題の化合物を270mg、収率10%で得た。

¹H-NMR(CDCI₃, 500MHz): δ 3.90(s, 3H), 6.98(d, J=9.2Hz, 2H), 7.56(s, 1H), 7.58(d,

$J = 1.8\text{ Hz}, 1\text{ H}$), 7.79 (d, $J = 9.2\text{ Hz}, 2\text{ H}$), 7.84 (d, $J = 1.8\text{ Hz}, 1\text{ H}$)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 280 (M^+), 282 ($M^+ + 2$)

実施例121 (参考例)

3, 4-ジクロロフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン

実施例120で得た3, 4-ジクロロフェニル 4-メトキシフェニル ケトン (235mg) をジクロロメタン (2ml) に溶解し、氷冷下1.0Mボロントリブロミド-ジクロロメタン溶液 (7ml) を加え、室温中2晩攪拌した後反応混合物を氷水へあけ、水とクロロホルムで分画した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒留去後得られた残渣を、ヘキサン/酢酸エチルで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフティーにより精製し、表題の化合物を173mg、収率77%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) : δ 6.91 (d, $J = 8.5\text{ Hz}, 2\text{ H}$), 7.62 (dd, $J = 1.8, 8.6\text{ Hz}, 1\text{ H}$), 7.68 (d, $J = 8.5\text{ Hz}, 2\text{ H}$), 7.80 (d, $J = 7.9\text{ Hz}, 1\text{ H}$), 7.85 (d, $J = 1.8\text{ Hz}, 1\text{ H}$), 10.55 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 266 (M^+), 268 ($M^+ + 2$)

実施例122

{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} (3, 4-ジクロロフェニル) メタノン (177)

アルゴン気流下、実施例121で得た3, 4-ジクロロフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン (154mg) と4-ジメチルアミノピリジン (77mg) をキシレン (5ml) 中へ入れ室温中攪拌した。3時間後4-クロロ-6, 7-

ジメトキシキノリン（129mg）を加え、21時間加熱還流した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を、ヘキサン／アセトン（2/1）で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を81mg、収率31%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 4.03 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.68 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.66 (dd, J=1.8, 8.6Hz, 1H), 7.90 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.91 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.60 (d, J=4.9Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 453 (M⁺), 455 (M⁺+2)

実施例123 (参考例)

4-(4-ヒドロキシベンゾイル)ベンゾニトリル

実施例22で得た4-トリー-n-ブチルチニ-1-メトキシメチルフェノール（1.282g）と市販品の4-シアノベンゾイルクロリド（497mg）をクロロホルム（5ml）に溶解し、市販品のビス（トリフェニルホスфин）パラジウム（II）クロリド（8mg）を入れ、11時間加熱還流した。反応混合物を実施例23と同様の方法で分画する事により得るエーテル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得た残渣（859mg）をテトラヒドロフラン（2ml）に溶解させ、水（5ml）と6N塩酸水溶液（12ml）を加えて4時間加熱還流した。反応混合物を飽和塩化ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画し、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン／酢酸エチルで展開するシリカゲルクロマトグラフィーによ

り精製し、表題の化合物を 250 mg、収率 37%で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 6.91 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 10.57 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 223 (M⁺)

実施例 124

4-[4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]ベンゾイル]ベンゾニトリル ((178))

アルゴン気流下、実施例 123 で得た 4-(4-ヒドロキシベンゾイル)ベンゾニトリル (230 mg) と 4-ジメチルアミノピリジン (138 mg) をキレン (5 ml) 中へ入れ室温中攪拌した。1 時間後 4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン (230 mg) を加え、20 時間加熱還流した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を、ヘキサン/酢酸エチルで展開の後クロロホルムで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製後、更にクロロホルム/酢酸エチル (5/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 199 mg、収率 47%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 4.03 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.68 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.60 (d, J = 5.5 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 410 (M⁺)

実施例 125 (参考例)

4-メトキシフェニル 2-メチルフェニル ケトン

市販品のニトロメタン (10ml) 中、市販品のアニソール (1.081g) と市販品の2-メチルベンゾイルクロリド (1.546g) と市販品のイッテルビウム(III) トリフルオロメタンスルホネート (620mg) を加え、60°Cにて7時間攪拌した。反応混合物を実施例120と同様の方法で処理し、表題の化合物を1.679g、収率74%で得た。

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 226 (M⁺)

実施例 126 (参考例)

4-ヒドロキシフェニル 2-メチルフェニル ケトン

実施例125で得た4-メトキシフェニル 2-メチルフェニル ケトン (1.660g) をクロロホルム (10ml) に溶解し、氷冷下1.0Mボロントリブロミドージクロロメタン溶液 (29ml) を加え、室温中攪拌した。1晩攪拌後更に1.0Mボロントリブロミドージクロロメタン溶液 (15ml) を加え、室温中2晩攪拌した後反応混合物を実施例121と同様の方法で処理し、表題の化合物を1.501g、収率96%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 2.30 (s, 3H), 6.87 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.22~7.29 (m, 3H), 7.37 (td, J = 1.2, 7.3Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.5Hz, 2H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 212 (M⁺)

実施例127

{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} (2-メチルフェニル) メタノン (180)

アルゴン気流下、実施例126で得た4-ヒドロキシフェニル 2-メチルフェニル ケトン (1. 334 g) と4-ジメチルアミノピリジン (845 mg) をキシレン (15 ml) 中へ入れ室温中攪拌した。1時間後4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (1. 406 g) を加え、23時間加熱還流した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を、ヘキサン／酢酸エチルで展開の後クロロホルムで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製後、更にヘキサン／アセトン (2/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を1. 258 g、収率50%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 2. 37 (s, 3H), 4. 02 (s, 3H), 4. 06 (s, 3H), 6. 65 (d, J = 4. 9Hz, 1H), 7. 23 (d, J = 8. 6Hz, 2H), 7. 25~7. 35 (m, 3H), 7. 39~7. 42 (m, 1H), 7. 45 (s, 1H), 7. 46 (s, 1H), 7. 91 (d, J = 8. 5Hz, 2H), 8. 57 (d, J = 5. 5Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 399 (M⁺)

実施例128

{3-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} フェニルメタノン (181)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (112 mg) と市販品の3-ヒド

ロキシベンゾフェノン (297 mg) を混合し、170°C 中 10 分間攪拌した後、反応混合物をヘキサン／アセトン (2/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 126 mg、収率 65% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 90 MHz) : δ 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.53 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.34~7.88 (m, 11H), 8.53 (d, J = 5.3 Hz, 1H)
質量分析値 (FD-MS, m/z) : 385 (M⁺)

実施例 129 (参考例)

2-フロイル 4-ヒドロキシフェニル ケトン

実施例 22 で得た 4-トリー-n-ブチルチニ-1-メトキシメチルフェノール (1.282 g) と市販品の 2-フロイルクロリド (392 mg) をクロロホルム (5 ml) に溶解し、市販品のビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロリド (8 mg) を入れ、11 時間還流した。反応混合物を実施例 23 と同様の方法で分画する事により得るエーテル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得た残渣 (662 mg) をテトラヒドロフラン (2 ml) に溶解させ、水 (5 ml) と 6 N 塩酸水溶液 (12 ml) を加えて 3 時間加熱還流した。反応混合物を実施例 123 と同様の方法で処理し、表題の化合物を 218 mg、収率 39% で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 6.76 (dd, J = 1.2, 3.1 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.06 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 10.39 (s, 1H)
質量分析値 (FD-MS, m/z) : 188 (M⁺)

実施例 130

2-フロイル-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} メタノン (182)

アルゴン気流下、実施例 129で得た2-フロイル 4-ヒドロキシフェニルケトン(205mg)と4-ジメチルアミノピリジン(146mg)をキレン(5ml)中へ入れ室温中攪拌した。1時間後4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン(244mg)を加え、20時間加熱還流した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を、ヘキサン/酢酸エチルで展開の後クロロホルムで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製後、クロロホルム/酢酸エチル(5/1)で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を192mg、収率47%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 4.03 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.63 (dd, J=1.8, 3.7Hz, 1H), 6.65 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.32 (d, J=3.7Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.73 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.14 (d, J=9.2Hz, 2H), 8.58 (d, J=5.5Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 375 (M⁺)

実施例 131 (参考例)

4-メトキシフェニル 3-メチルフェニル ケトン

市販品のニトロメタン(5ml)中、市販品のアニソール(541mg)と市販品の3-メチルベンゾイルクロリド(773mg)と市販品のスカンジウム(III)トリフルオロメタンスルホネート(49mg)を加え、60°Cにて1晩攪

拌した。反応混合物を水とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン／アセトンで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフティーにより精製し、表題の化合物を 63.5 mg、収率 56% で得た。

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 226 (M^+)

実施例 132 (参考例)

4-ヒドロキシフェニル 3-メチルフェニル ケトン

実施例 131 で得た 4-メトキシフェニル 3-メチルフェニル ケトン (603 mg) をジクロロメタン (3 ml) に溶解し、氷冷下 1.0 M ポロントリブロミドージクロロメタン溶液 (11 ml) を加え、室温中攪拌した。22 時間後反応混合物を実施例 121 と同様の方法で処理し、表題の化合物を 316 mg、収率 56% で得た。

1H -NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 2.38 (s, 3 H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.37 ~ 7.47 (m, 4 H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 10.42 (s, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 212 (M^+)

実施例 133

{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} (3-メチルフェニル) メタノン (183)

アルゴン気流下、実施例 132 で得た 4-ヒドロキシフェニル 3-メチルフェニル ケトン (307 mg) と 4-ジメチルアミノピリジン (194 mg) をキシレン (5 ml) 中へ入れ室温中攪拌した。1 時間後 4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (324 mg) を加え、23 時間加熱還流した。反応混合物を

実施例122と同様の方法で処理し、表題の化合物を262mg、収率45%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 2.44 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.66 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.38 (t, J=7.3Hz, 1H), 7.41 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.59 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.6Hz, 2H), 8.57 (d, J=5.5Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 399 (M⁺)

実施例134（参考例）

4-ヒドロキシフェニル 4-ニトロフェニル ケトン

実施例22で得た4-トリー-n-ブチルチノ-1-メトキシメチルフェノール(1.282g)と市販品の4-ニトロベンゾイルクロリド(557mg)をクロロホルム(5ml)に溶解し、市販品のビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(8mg)を入れ、23時間加熱還流した。反応混合物を実施例23と同様の方法で分画する事により得るエーテル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得た残渣(1.047g)をテトラヒドロラン(4ml)に溶解させ、水(5ml)と6N塩酸水溶液(1.5ml)を加えて1晩加熱還流した。反応混合物を実施例123と同様の方法で処理し、表題の化合物を398mg、収率55%で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) : δ 6.92 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.69 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.89 (d, J=8.5Hz, 2H), 8.36 (d, J=8.5Hz, 2H), 10.62

(s, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 243 (M⁺)

実施例135

{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} (4-ニトロフェニル) メタノン (184)

アルゴン気流下、実施例134で得た4-ヒドロキシフェニル 4-ニトロフェニル ケトン (370 mg) と4-ジメチルアミノピリジン (204 mg) をキシレン (5 ml) 中へ入れ室温中攪拌した。1時間後4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (340 mg) を加え、23時間加熱還流した。反応混合物を実施例130と同様の方法で処理し、表題の化合物を238 mg、収率36%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 4.03 (s, 3 H), 4.07 (s, 3 H), 6.69 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.44 (s, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.93 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 8.37 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 8.60 (d, J = 5.5 Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 430 (M⁺)

実施例136 (参考例)

4-ヒドロキシフェニル 3, 4-メチレンジオキシフェニル ケトン

実施例22で得た4-トリ-n-ブチルチン-1-メトキシメチルフェノール (1.282 g) と市販品のピペロニロイルクロリド (664 mg) をクロロホルム (5 ml) に溶解し、市販品のビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム

(II) クロリド (8 mg) を入れ、1晩加熱還流した。反応混合物を実施例23と同様の方法で分画する事により得るエーテル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得た残渣 (1.030 g) をテトラヒドロフラン (2 ml) に溶解させ、水 (5 ml) と6N塩酸水溶液 (12 ml) を加えて10.5時間加熱還流した。反応混合物を実施例123と同様の方法で処理し、表題の化合物を212 mg、収率29%で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 6.15 (s, 2H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 1.8, 7.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 10.34 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 242 (M⁺)

実施例137

{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} (3, 4-メチレンジオキシフェニル) メタノン (185)

アルゴン気流下、実施例136で得た4-ヒドロキシフェニル 3, 4-メチレンジオキシフェニル ケトン (202 mg) と4-ジメチルアミノピリジン (112 mg) をキシレン (2 ml) 中へ入れ室温中攪拌した。1時間後4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (187 mg) を加え、20時間加熱還流した。反応混合物を実施例124と同様の方法で処理し、表題の化合物を135 mg、収率38%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 4.04 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.09 (s, 2H), 6.64 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.5 H

z , 2 H), 7.38 (d, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1 H), 7.41 (dd, $J = 1.8, 7.9 \text{ Hz}$, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.88 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2 H), 8.57 (d, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 1 H)
 質量分析値 (FD-MS, m/z) : 429 (M^+)

実施例 138 (参考例)

3-トリフルオロメチルフェニル 4-メトキシフェニル ケトン

市販品のニトロメタン (10 ml) 中、市販品のアニソール (1.081 g) と市販品の 3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド (2.086 g) と市販品のイッテルビウム (III) トリフルオロメタンスルホネート (620 mg) を加え、60°Cにて1晩攪拌した。反応混合物を実施例 120 と同様の方法で処理し、表題の化合物を 719 mg、収率 26% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 3.91 (s, 3 H), 6.99 (d, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 2 H), 7.60~7.64 (m, 1 H), 7.80~7.83 (m, 1 H), 7.82 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2 H), 7.93~7.94 (m, 1 H), 8.01 (s, 1 H)
 質量分析値 (FD-MS, m/z) : 280 (M^+)

実施例 139 (参考例)

3-トリフルオロメチルフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン

実施例 138 で得た 3-トリフルオロメチルフェニル 4-メトキシフェニルケトン (657 mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (35 ml) に溶解し、ナトリウムチオメトキシド (411 ml) を加え、アルゴン気流下 7 時間加熱還流した。反応混合物を実施例 33 と同様の方法で処理し、表題の化合物を 454 mg、収率 73% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 5.85 (s, 1H), 6.94 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.62 (t, J=7.3Hz, 1H), 7.78 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.83 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.93 (d, J=7.3Hz, 1H), 8.01 (s, 1H)

実施例140

(3-トリフルオロメチルフェニル){4-[（6,7-ジメトキシ-4-キノリル）オキシ]フェニル}メタノン(186)

アルゴン気流下、実施例139で得た3-トリフルオロメチルフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン(432mg)と4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン(363mg)をジェチレングリコールジメチルエーテル(10ml)に溶解させ、160℃中11時間加熱還流した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を、ヘキサン/酢酸エチルで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製の後、更にクロロホルム/酢酸エチル(5/1)で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を204mg、収率28%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 4.03 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.69 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.30 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.47 (s, 2H), 7.66 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.87 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.92 (d, J=9.2Hz, 2H), 8.00 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.60 (d, J=4.9Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 453 (M⁺)

実施例141（参考例）

4-シクロヘキシカルボニル-1-メトキシベンゼン

市販品のニトロメタン（5m1）中、市販品のアニソール（0.5m1）と市販品のシクロヘキサンカルボニルクロリド（0.63m1）と市販品のイッテルビウム(III) トリフルオロメタンスルホネート（288mg）を加え、60°Cにて3時間攪拌した。反応混合物を水とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒留去して得た残渣をクロロホルムで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を517mg、収率51%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 1.21~1.88 (m, 10H), 3.19~3.25 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 6.93 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.94 (d, J=9.2Hz, 2H)
質量分析値 (FAB-MS, m/z) : 219 (M⁺+1)

実施例142（参考例）

4-シクロヘキシカルボニル-1-ヒドロキシベンゼン

実施例141で得た4-シクロヘキシカルボニル-1-メトキシベンゼン（517mg）をN,N-ジメチルホルムアミド（20m1）に溶解し、ナトリウムチオメトキシド（538mg）を加え、アルゴン気流下1時間加熱還流した。反応混合物を水と酢酸エチルで分画後、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン/アセトンで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を487mg、収率93%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 1.23~1.88 (m,

1.0 H), 3.19~3.25 (m, 1 H), 6.06 (br s, 1 H),
 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 1 H)
質量分析値 (FD-MS, m/z) : 204 (M⁺)

実施例 143

4-シクロヘキシリカルボニル-1-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]ベンゼン (187)

アルゴン気流下、実施例 142 で得た 4-シクロヘキシリカルボニル-1-ヒドロキシベンゼン (273 mg) と 4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (100 mg) をジエチレングリコールジメチルエーテル (0.2 ml) に溶解させ、160°C 中 30 分間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を、ヘキサン/アセトンで展開の後、クロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 58 mg、収率 33% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 1.21~1.93 (m, 10 H), 3.24~3.29 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 4.06 (s, 3 H), 6.60 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.24 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.45 (s, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 8.55 (d, J = 5.5 Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 392 (M⁺+1)

実施例 144 (参考例)

2-トリフルオロメチルフェニル 4-メトキシフェニル ケトン

市販品のニトロメタン (10 ml) 中、市販品のアニソール (1.081 g)

と市販品の2-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド(2.086g)と市販品のイッテルビウム(III)トリフルオロメタンスルホネート(620mg)を加え、60°Cにて6時間攪拌した。反応混合物を水とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン/酢酸エチルで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を1.402g、収率50%で得た。

¹H-NMR(CDCI₃, 500MHz) : δ 3.88(s, 3H), 6.93(d, J=9.2Hz, 2H), 7.37~7.39(m, 1H), 7.60~7.63(m, 2H), 7.75(d, J=9.2Hz, 2H), 7.73~7.78(m, 1H)

質量分析値(FD-MS, m/z) : 280(M⁺)

実施例145(参考例)

2-トリフルオロメチルフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン

実施例144で得た2-トリフルオロメチルフェニル 4-メトキシフェニルケトン(1.402g)をN,N-ジメチルホルムアミド(15ml)に溶解し、ナトリウムチオメトキシド(877mg)を加え、アルゴン気流下4時間加熱還流した。反応混合物を実施例33と同様の方法で処理し、表題の化合物を1.050g、収率79%で得た。

¹H-NMR(CDCI₃, 500MHz) : δ 5.88(s, 1H), 6.87(d, J=8.5Hz, 2H), 7.37~7.38(m, 1H), 7.58~7.63(m, 2H), 7.71(d, J=9.2Hz, 2H), 7.76~7.78(m, 1H)

質量分析値(FD-MS, m/z) : 266(M⁺)

実施例146

(2-トリフルオロメチルフェニル){4-[（6, 7-ジメトキシ-4-キノリル）オキシ]フェニル}メタノン(35)

アルゴン気流下、実施例145で得た2-トリフルオロメチルフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン(959mg)と4-ジメチルアミノピリジン(484mg)をキシレン(7ml)中へ入れ室温中攪拌した。1時間後4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン(805mg)を加え、1晩加熱還流した。反応混合物を実施例130と同様の方法で処理し、表題の化合物を899mg、収率55%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 4.01 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.67 (d, $J = 5.5\text{ Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J = 9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.42~7.44 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.62~7.68 (m, 2H), 7.80~7.81 (m, 1H), 7.87 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2H), 8.58 (d, $J = 5.5\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値(FD-MS, m/z) : 453 (M^+)

実施例147(参考例)

4-n-ブチルフェニル 4-メトキシフェニル ケトン

市販品のニトロメタン(10ml)中、市販品のアニソール(1.081g)と市販品の4-(n-ブチル)ベンゾイルクロリド(1.967g)と市販品のイッテルビウム(III)トリフルオロメタンスルホネート(620mg)を加え、60°Cにて6時間攪拌した。反応混合物を実施例120と同様の方法で処理し、表題の化合物を863mg、収率32%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 0.95 (t, $J = 7.3\text{ H}$

z, 3 H), 1.38 (t q, J = 7.3, 7.3 Hz, 2 H), 1.64 (quint, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.69 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 6.96 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 7.27 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.82 (d, J = 9.2 Hz, 2 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 268 (M⁺)

実施例148 (参考例)

4-n-ブチルフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン

実施例147で得た4-n-ブチルフェニル 4-メトキシフェニル ケトン (863 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (50 ml) に溶解し、ナトリウムチオメトキシド (563 mg) を加え、アルゴン気流下7時間加熱還流した。反応混合物を実施例33と同様の方法で処理し、表題の化合物を787 mg、収率96%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.38 (t q, J = 7.3, 7.3 Hz, 2 H), 1.64 (septet, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.69 (t, J = 7.9 Hz, 2 H), 6.35 (s, 1 H), 6.92 (d, J = 8.5, 2 H), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 2 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 254 (M⁺)

実施例 149

(4-n-ブチルフェニル) {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} メタノン (40)

アルゴン気流下、実施例 148 で得た 4-n-ブチルフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン (727 mg) と 4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (639 mg) をジェチレングリコールジメチルエーテル (10 ml) に溶解させ、180°C 中 10 時間加熱還流した。反応混合物を飽和炭酸ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を、ヘキサン／酢酸エチルで展開の後、クロロホルムで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製後、ヘキサン／アセトンで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 400 mg、収率 32% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.38 (t q, J = 7.3, 7.3 Hz, 2 H), 1.62 ~ 1.68 (m, 2 H), 2.71 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 4.07 (s, 3 H), 6.65 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 7.26 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.31 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.76 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 7.92 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 8.58 (d, J = 5.5 Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 440 (M⁺-1)

実施例150（参考例）

3-フルオロフェニル 4-メトキシフェニル ケトン

市販品のニトロメタン（5 ml）中、市販品のアニソール（541 mg）と市販品の3-フルオロベンゾイルクロリド（793 mg）と市販品のスカンジウム（III）トリフルオロメタンスルホネート（49 mg）を加え、60°Cにて3日間攪拌した。反応混合物を水とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を、ヘキサン／アセトンで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 585 mg、収率 51% で得た。

質量分析値 (FAB-MS, m/z) : 231 ($M^+ + 1$)

実施例151（参考例）

4-ヒドロキシフェニル 3-フルオロフェニル ケトン

実施例150で得た3-フルオロフェニル 4-メトキシフェニル ケトン（580 mg）をジクロロメタン（5 ml）に溶解し、氷冷下 1.0 M ボロントリブロミドージクロロメタン溶液（23 ml）を加え、室温中3晩攪拌した。反応混合物を実施例121と同様の方法で処理し、表題の化合物を 402 mg、収率 74% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) : δ 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.44~7.49 (m, 3 H), 7.57~7.61 (m, 1 H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 10.51 (br s, 1 H)

質量分析値 (FAB-MS, m/z) : 217 ($M^+ + 1$)

実施例 152

{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} (3-フルオロフェニル) メタノン (176)

アルゴン気流下、実施例 151 で得た 4-ヒドロキシフェニル 3-フルオロフェニル ケトン (373 mg) と 4-ジメチルアミノピリジン (232 mg) をキシレン (5 ml) 中へ入れ室温中攪拌した。3 時間後 4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (386 mg) を加え、21 時間加熱還流した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を、ヘキサン／アセトンで展開の後、クロロホルムで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製後、更にクロロホルム／酢酸エチル (5/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 484 mg、収率 70% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 4.04 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.67 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.31~7.33 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.48~7.53 (m, 2H), 7.59~7.61 (m, 1H), 7.93 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.59 (d, J = 5.5 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 403 (M⁺)

実施例 153

N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル}-N'-(2-メトキシフェニル) ウレア (113)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キナゾリン (100 mg)

をトルエン（10m1）に加熱溶解した後、2-メトキシフェニルイソシアナート（0.36m1）を加え、40分間加熱還流した。溶媒を留去後、残渣をクロロホルム／メタノール（100/1）、次いでクロロホルム／アセトン（5/1）で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 112mg、収率75%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, 500MHz) : δ 3.90 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.90 (t, J = 7.9Hz, 1H), 6.96 (t, J = 7.9Hz, 1H), 7.03 (t, J = 7.9Hz, 1H), 7.23 (d, J = 9.2Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.55 (d, J = 9.2Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.9Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.44 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 446 (M⁺)

実施例 154

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル}
-N' - (3-メトキシフェニル) ウレア (114)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キナゾリン（100mg）をトルエン（10m1）に加熱溶解した後、3-メトキシフェニルイソシアナート（0.36m1）を加え、40分間加熱還流した。溶媒を留去後、残渣をクロロホルム／メタノール（100/1）、次いでクロロホルム／アセトン（5/1）で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 31mg、収率21%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, 500MHz) : δ 3.74 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.56 (d, J = 7.9Hz,

1 H), 6.96 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.15~7.25 (m, 4 H), 7.38 (s, 1 H), 7.53~7.60 (m, 3 H), 8.55 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 8.81 (s, 1 H)

質量分析値 (FAB-MS, m/z) : 446 (M⁺)

実施例 155

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル}
-N' - (4-メトキシフェニル) ウレア (99)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キナゾリン (81 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、4-メトキシフェニルイソシアート (0.29 ml) を加え、40分間加熱還流した。析出した個体を濾取し、トルエンで洗浄し表題の化合物を 60 mg、収率 49 % で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 3.79 (s, 3 H), 4.06 (s, 3 H), 4.07 (s, 3 H), 6.48 (s, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 6.91 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.27 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.32 (s, 1 H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 7.55 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H)

質量分析値 (FAB-MS, m/z) : 447 (M⁺ + 1)

実施例 156

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル}
-N' - (2-フルオロフェニル) ウレア (116)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キナゾリン (100 mg) をトルエン (10 ml) に加熱溶解した後、2-フルオロフェニルイソシアナー

トルエン (0. 30 ml) を加え、40分間加熱還流した。析出した個体を濾取し、トルエンで洗浄し表題の化合物を 9.6 mg、収率 6.6 % で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 3.98 (s, 3 H), 3.99 (s, 3 H), 7.00~7.04 (m, 1 H), 7.13~7.17 (m, 1 H), 7.23~7.27 (m, 3 H), 7.39 (s, 1 H), 7.54~7.57 (m, 3 H), 8.10~8.20 (m, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 9.26 (s, 1 H)
質量分析値 (FD-MS, m/z) : 434 (M⁺)

実施例 157

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル}-N' - n-ブチルウレア (220)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キナゾリン (100 mg) をトルエン (10 ml) に加熱溶解した後、n-ブチルイソシアナート (0.29 ml) を加え、40分間加熱還流した。溶媒を留去後、残渣をクロロホルム/アセトン (5/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 7.5 mg、収率 5.6 % で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.28~1.46 (m, 4 H), 3.09 (q, J = 6.7 Hz, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 3.99 (s, 3 H), 6.23 (br s, 1 H), 7.14 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 7.37 (s, 1 H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 7.55 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.58 (br s, 1 H)
質量分析値 (FD-MS, m/z) : 396 (M⁺)

実施例158

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} - (4 - t e r t - ブチルフェニル) カルボキサミド (213)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (54mg) と市販品の 4 - t e r t - ブチル安息香酸 (102mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (3ml) に溶解した後、1-エチル-3-(3' -ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (106mg) を加え、室温にて6時間攪拌した後、実施例51と同様の操作によって精製し、表題の化合物を 29mg、収率 35%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90MHz) : δ 1.36 (s, 9H), 4.05 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 6.48 (d, $J = 5.3\text{Hz}$, 1H), 7.1~8.1 (m, 11H), 8.49 (d, $J = 5.3\text{Hz}$, 1H)
 質量分析値 (FD-MS, m/z) : 456 (M^+)

実施例159

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} - N - メチル - (4 - t - ブチルフェニル) カルボキサミド (156)

実施例158で得られた N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} - (4 - t - ブチルフェニル) カルボキサミド (100mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (3ml) に溶解した後、水素化ナトリウム (10mg) を加え、0°Cにて1時間攪拌した後、ヨウ化メチル (31mg) を加えさらに3時間攪拌した。実施例51と同様の操作によって精製し、表題の化合物を 48mg、収率 46%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90MHz) : δ 1.28 (s, 9H), 3.54 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H),

6. 32 (d, J = 5. 3 Hz, 1 H), 7. 0~7. 3 (m, 8 H),
 7. 42 (s, 1 H), 7. 50 (s, 1 H), 8. 47 (d, J = 5. 3 Hz,
 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 470 (M⁺)

実施例 160

N-(4-tert-ブチルフェニル)-{4-[6, 7-ジメトキシ-4-キノリル]オキシ}フェニルカルボキサミド (155)

4-(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ安息香酸 (54 mg) と市販品の 4-tert-ブチルアニリン (102 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解した後、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (106 mg) を加え、室温にて 6 時間攪拌した後、実施例 51 と同様の操作によって精製し、表題の化合物を 29 mg、収率 35% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 90 MHz) : δ 1. 34 (s, 9 H),
 4. 03 (s, 3 H), 4. 06 (s, 3 H), 6. 57 (d, J = 5. 3 Hz,
 1 H), 7. 2~8. 1 (m, 11 H), 8. 55 (d, J = 5. 3 Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 456 (M⁺)

実施例 161 (参考例)

2-(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)-2-(4-ブロモフェニル)アセトニトリル

市販の 4-ブロモフェニルアセトニトリル (4. 3 g) をトルエン (10 ml) に溶解し、0°C に温度を下げた後、水素化ナトリウム (1. 0 g) を加え 50°C まで温度を上げ 1 時間攪拌した。次に 6, 7-ジメトキシ-4-クロロキノリン

(2. 2 g) を加え 15 時間攪拌後、水を注ぎ酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をヘキサン／酢酸エチル (2/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 850 mg、収率 22% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) : δ 3. 66 (s, 3 H), 3. 80 (s, 3 H), 5. 40 (s, 1 H), 6. 74 (s, 1 H), 6. 9 ~ 7. 4 (m, 6 H), 8. 54 (d, $J = 4. 6 \text{ Hz}$, 1 H)
 質量分析値 (FD-MS, m/z) : 382 (M^+), 384 ($M^+ + 2$)

実施例 162 (参考例)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-ブロモフェニルメチル) キノリン

実施例 161 で得られた 2-(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)-2-(4-ブロモフェニル) アセトニトリル (850 mg) を 60% 硫酸水溶液 (5 ml) に溶解し 1 時間加熱還流後、氷とアンモニア水の入った容器に注いだ。塩酸で中和し、塩化メチレンで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をクロロホルム／メタノール (100/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 260 mg、収率 33% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) : δ 3. 90 (s, 3 H), 4. 02 (s, 3 H), 4. 31 (s, 2 H), 6. 9 ~ 7. 5 (m, 7 H), 8. 63 (d, $J = 4. 4 \text{ Hz}$, 1 H)
 質量分析値 (FD-MS, m/z) : 357 (M^+), 359 ($M^+ + 2$)

実施例163（参考例）

6, 7-ジメトキシ-4-(4-トリ-n-ブチルスタニオフェニルメチル)キノリン

アルゴン雰囲気下、実施例162で得られた6, 7-ジメトキシ-4-(4-ブロモフェニルメチル)キノリン(250mg)をテトラヒドロフラン(4ml)に溶解し-78°Cまで冷却した後、2.5Mのn-ブチルリチウムヘキサン溶液(0.3ml)を滴下し1時間攪拌した。次に、テトラヒドロフラン(1ml)に溶解した塩化トリ-n-ブチルスズを滴下し、-78°Cで2時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をヘキサン／酢酸エチル(3/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を85mg、収率22%で得た。

¹H-NMR(CDCI₃, 90MHz): δ 0.7~1.6(m, 27H), 3.88(s, 3H), 4.02(s, 3H), 4.34(s, 2H), 7.0~7.5(m, 7H), 8.63(d, J=4.6Hz, 1H)

実施例164

{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) メチル] フェニル} (4-t-ブチルフェニル) メタノン(162)

実施例162で得られた6, 7-ジメトキシ-4-(4-トリ-n-ブチルスタニオフェニルメチル)キノリン(82mg)、市販の4-t-ブチルベンゾイールクロリド(31mg)および触媒量のビス(トリフェニルホスфин)パラジウム(II)クロリドをクロロホルム(3ml)に溶解し、加熱還流下、15時間攪拌した。水を加え塩化メチレンで抽出し、有機相を飽和食塩水および飽和フッ化カリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去し、残渣をヘキサン／酢酸エチル(2/1)で展開する薄層クロマトグラフィーにより精

製し、表題の化合物を 6 m g、収率 10 %で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) : δ 1.36 (s, 9 H),
3.91 (s, 3 H), 4.03 (s, 3 H), 4.45 (s, 2 H), 7.0
~ 7.9 (m, 11 H), 8.66 (d, $J = 4.4\text{ Hz}$, 1 H)
質量分析値 (FAB-MS, m/z) : 440 ($M^+ + 1$)

実施例 165

N - (4 - フルオロフェニル) - N' - {4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 -
キノリル) オキシ] フェニル} チオウレア (203)

6, 7 - ジメトキシ - 4 - (4 - アミノフェノキシ) キノリン (100 m g)
をトルエン (10 m l) に加熱溶解した後、4 - フルオロフェニルチオイソシア
ネート (52 m g) を加え、24 時間加熱還流した。溶媒を留去し、残渣をクロ
ロホルム / メタノール (100 / 1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラ
フィーにより精製し、表題の化合物を 32 m g、収率 21 %で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500 MHz) : δ 3.93 (s, 3 H),
3.95 (s, 3 H), 6.50 (d, $J = 4.9\text{ Hz}$, 1 H), 7.15 ~
7.25 (m, 4 H), 7.40 (s, 1 H), 7.47 ~ 7.50 (m, 3 H),
7.59 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2 H), 8.50 (d, $J = 5.5\text{ Hz}$,
1 H), 9.80 (br s, 1 H), 9.84 (br s, 1 H)
質量分析値 (FAB-MS, m/z) : 450 ($M^+ + 1$)

実施例 166

1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - シアノ - 3 - {4 - [(6, 7 - ジメト
キシ - 4 - キノリル) オキシ] フェニル} グアニジン (204)

実施例 165 で得られた $N - (4 - \text{フルオロフェニル}) - N' - {4 - [(6,$

7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}チオウレア(33mg)、ジシクロヘキシカルボジイミド(31mg)、触媒量のジイソプロピルエチルアミンを塩化メチレン(10ml)に溶解した。ここにTHF(1ml)に溶解したシアナミド(16mg)を加え室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/メタノール(100/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を34mg、収率99%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 90MHz) : δ 4.03(s, 3H), 4.05(s, 3H), 6.50(d, J=5.1Hz, 1H), 6.8~7.6(m, 10H), 8.52(d, J=5.3Hz, 1H)
質量分析値(FD-MS, m/z) : 457(M⁺)

実施例167

N-(2-フルオロフェニル)-N'-(4-[6,7-ジメトキシ-4-
キノリル)オキシ]フェニル}チオウレア(205)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(100mg)をトルエン(10ml)に加熱溶解した後、2-フルオロフェニルチオイソシアネート(0.05ml)を加え、24時間加熱還流した。溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/メタノール(100/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を66mg、収率42%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 90MHz) : δ 4.03(s, 3H), 4.05(s, 3H), 6.53(d, J=5.3Hz, 1H), 7.1~8.0(m, 10H), 8.53(d, J=5.1Hz, 1H)
質量分析値(FAB-MS, m/z) : 450(M⁺⁺¹)

実施例168

1-(2-フルオロフェニル)-2-シアノ-3-{4-[6,7-ジメトキシ-4-キノリル]オキシ]フェニル}グアニジン(206)

実施例167で得られたN-(2-フルオロフェニル)-N'-(4-[6,7-ジメトキシ-4-キノリル]オキシ]フェニル)チオウレア(42mg)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(37mg)、触媒量のジイソプロピルエチルアミンを塩化メチレン(10ml)に溶解した。ここにTHF(1ml)に溶解したシアナミド(20mg)を加え室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/メタノール(100/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を41mg、収率99%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90MHz) : δ 4.04 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.53 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.1~7.6 (m, 10H), 8.47 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H)
 質量分析値(FD-MS, m/z) : 457 (M^+)

実施例169

N-(2-メトキシフェニル)-N'-(4-[6,7-ジメトキシ-4-キノリル]オキシ]フェニル)チオウレア(207)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(100mg)をトルエン(10ml)に加熱溶解した後、2-メトキシフェニルチオイソシアネート(0.05ml)を加え、24時間加熱還流した。溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/メタノール(100/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を78mg、収率50%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90MHz) : δ 3.86 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.52 (d, $J=5.3\text{Hz}$,

1 H), 6. 9~8. 1 (m, 10 H), 8. 52 (d, J = 5. 1 Hz, 1 H)
 質量分析値 (FAB-MS, m/z) : 462 (M⁺ + 1)

実施例 170

N-(2-メチルフェニル)-N'-(4-[6, 7-ジメトキシ-4-キノリル]オキシ)フェニル)チオウレア (209)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (80 mg) をトルエン (10 ml) に加熱溶解した後、2-メチルフェニルチオイソシアネート (0. 04 ml) を加え、24時間加熱還流した。溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/メタノール (100/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 31 mg、収率 26 % で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 90 MHz) : δ 2. 38 (s, 3 H), 4. 03 (s, 3 H), 4. 04 (s, 3 H), 6. 50 (d, J = 5. 3 Hz, 1 H), 7. 1~7. 8 (m, 10 H), 8. 50 (d, J = 5. 3 Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 445 (M⁺)

実施例 171

N-(3-メチルフェニル)-N'-(4-[6, 7-ジメトキシ-4-キノリル]オキシ)フェニル)チオウレア (211)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (81 mg) をトルエン (10 ml) に加熱溶解した後、3-メチルフェニルチオイソシアネート (0. 04 ml) を加え、15分間加熱還流した。溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/メタノール (100/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 66 mg、収率 55 % で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 90 MHz) : δ 2. 40 (s, 3 H),

4. 03 (s, 3 H), 4. 05 (s, 3 H), 6. 52 (d, J = 5. 1 Hz,
1 H), 7. 1~7. 8 (m, 10 H), 8. 51 (d, J = 5. 3 Hz, 1 H)
質量分析値 (FD-MS, m/z) : 445 (M⁺)

実験例 172

1-(2-メチルフェニル)-2-シアノ-3-{4-[(6, 7-ジメトキ
シ-4-キノリル) オキシ] フェニル} グアニジン (210)

実施例 170 で得られた N-(2-メチルフェニル)-N'-(4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル) チオウレア (24 mg)、ジシクロヘキシリカルボジイミド (45 mg)、触媒量のジイソプロピルエチルアミンを塩化メチレン (7 ml) に溶解した。ここに THF (1 ml) に溶解したシアナミド (28 mg) を加え室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/メタノール (100/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 18 mg、収率 76 % で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 2. 36 (s, 3 H),
4. 03 (s, 3 H), 4. 04 (s, 3 H), 6. 46 (d, J = 5. 5 Hz,
1 H), 7. 30~7. 45 (m, 9 H), 7. 50 (s, 1 H), 8. 49
(d, J = 4. 9 Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 453 (M⁺)

実験例 173

1-(3-メチルフェニル)-2-シアノ-3-{4-[(6, 7-ジメトキ
シ-4-キノリル) オキシ] フェニル} グアニジン (212)

実施例 171 で得られた N-(3-メチルフェニル)-N'-(4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル) チオウレア (18 mg)、

ジシクロヘキシリカルボジイミド（3.5 mg）、触媒量のジイソプロピルエチルアミンを塩化メチレン（6 ml）に溶解した。ここにTHF（1 ml）に溶解したシアナミド（2.3 mg）を加え室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、残渣をクロロホルム／メタノール（100/1）で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を1.9 mg、収率9.5%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 2.38 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.48 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.10~7.45 (m, 9H), 7.51 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.5 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 453 (M⁺)

実施例174

4-ヒドロキシフェニル 3-トリフルオロオキシフェニル ケトン (参考例)

実施例22で得た4-トリー-*n*-ブチルチニ-1-メトキシメチルフェノール（1.3 g）と市販品の4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル クロロベンゾイルクロリド（674 mg）をクロロホルム（5 ml）に溶解し、市販品のビス(トリフェニルホスфин)パラジウム(II)クロリド（8 mg）を入れ、1晩還流した。反応混合物を実施例23と同様の方法で分画する事により得るエーテル層を、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得た残渣（2.0 g）をテトラヒドロフラン（4 ml）に溶解させ、水（5 ml）と6N塩酸水溶液（15 ml）を加えて8時間還流した。反応混合物を水とクロロホルムで分画し、クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン／酢酸エチルで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を2.1 g得た。

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 282 (M⁺)

実施例175

(4-トリフルオロメトキシフェニル) {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-
キノリル) オキシ] フェニル} メタノン (284)

実施例117で得た4-ヒドロキシフェニル 3-トリフルオロオキシフェニル ケトン (581mg) と市販品の4-ジメチルアミノピリジン (277mg) をキシレン (20ml) へ入れ、アルゴン気流下室温中攪拌した。1時間後4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (460mg) を加え、24時間加熱還流した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を、ヘキサン／酢酸エチルで展開した後、クロロホルムで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製後、更にクロロホルム／酢酸エチル (5/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を470mg、収率49%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 4.03 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.66 (d, $J = 4.5\text{Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.35 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.92 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 2H), 8.59 (d, $J = 4.5\text{Hz}$, 1H)
 質量分析値 (FD-MS, m/z) : 469 (M^+)

実施例176

4-メトキシフェニル 4-ヨードフェニル ケトン (参考例)

市販品のニトロメタン (10ml) 中、市販品のアニソール (1.08g) と市販品の4-ヨードベンゾイルクロリド (2.67g) と市販品のイッテルビウム (III) トリフルオロメタンスルホネート (620mg) を加え、60°Cに

て1晩攪拌した。反応混合物を水とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン／酢酸エチルで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフфиーにより精製し、表題の化合物を722mg、収率21%で得た。

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 338 (M⁺)

実施例177

4-ヒドロキシフェニル 4-ヨードフェニル ケトン (参考例)

実施例119で得た4-メトキシフェニル 4-ヨードフェニル ケトン (722mg) をジクロロメタン (20ml) に溶解し、氷冷下1.0Mボロントリブロミドージクロロメタン溶液 (9ml) を加え、室温中攪拌した。1晩後反応混合物を氷水へあけ、水とクロロホルムで分画した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒留去後得られた残渣を、ヘキサン／酢酸エチルで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフфиーにより精製し、表題の化合物を380mg、収率55%で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) : δ 6.89 (d, J = 8.6Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.6Hz, 2H), 7.92 (d, J = 8.5Hz, 2H), 10.47 (s, 1H)

質量分析値 (FAB-MS, m/z) : 325 (M⁺+1)

実施例178

{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} (4-ヨードフェニル) メタノン (285)

アルゴン気流下、実施例120で得た4-ヒドロキシフェニル 4-ヨードフ

エニル ケトン (380 mg) と 4-ジメチルアミノピリジン (158 mg) を
キシレン (11 ml) 中へ入れ室温中攪拌した。2時間後 4-クロロ-6, 7-
ジメトキシキノリン (262 mg) を加え、1晩加熱還流した。反応混合物を飽
和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫
酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を、ヘキサン／酢酸
エチルで展開した後、クロロホルム／酢酸エチルで展開するシリカゲルクロマト
グラフィーにより精製後、更にクロロホルム／酢酸エチル (5/1) で展開する
薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 459 mg、
収率 77% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 4.03 (s, 3 H),
4.07 (s, 3 H), 6.66 (d, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 1 H), 7.27 (d,
 $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.47 (s, 1 H),
7.54 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2 H), 7.88 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 2 H)
, 7.90 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2 H), 8.58 (d, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 1
H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 511 (M^+)

実施例 179

4-メトキシフェニル 4-プロモフェニル ケトン (参考例)

市販品のニトロメタン (10 ml) 中、市販品のアニソール (1.08 g) と
市販品の 4-プロモベンゾイルクロリド (2.20 g) と市販品のイッテルビウ
ム (III) トリフルオロメタンスルホネート (620 mg) を加え、60°C に
て 1 晩攪拌した。反応混合物を水とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無
水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン／酢酸エ
チルで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化

合物を 1. 65 g、収率 57% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 3.89 (s, 3 H), 6.97 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.62 (d, $J = 1.8$ Hz, 2 H), 7.62 (d, $J = 1.8$ Hz, 2 H), 7.80 (d, $J = 9.2$ Hz, 2 H)
 質量分析値 (FD-MS, m/z) : 290 (M^+), 292 ($M^+ + 2$)

実施例 180

4-ヒドロキシフェニル 4-ブロモフェニル ケトン (参考例)

実施例 122 で得た 4-メトキシフェニル 4-ブロモフェニル ケトン (1.65 g) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下 1.0 M ボロントリブロミド-ジクロロメタン溶液 (23 ml) を加え、室温中攪拌した。1 晩後反応混合物を氷水へあけ、水とクロロホルムで分画した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒留去後得られた残渣を、ヘキサン/酢酸エチルで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフティーにより精製し、表題の化合物を 1.34 g、収率 85% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500 MHz) : δ 6.90 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.61 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.66 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.74 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 10.46 (br s, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 276 (M^+), 278 ($M^+ + 2$)

実施例 181

{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} (4-ブロモフェニル) メタノン (286)

アルゴン気流下、実施例 123 で得た 4-ヒドロキシフェニル 4-ブロモフ

エニル ケトン (1. 182 g) と 4-ジメチルアミノピリジン (573 mg) をキシレン (37 ml) 中へ入れ室温中攪拌した。30分後 4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (954 mg) を加え、1晩加熱還流した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を、クロロホルム／酢酸エチルで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製後、更にクロロホルム／酢酸エチル (5/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 1. 574 g、収率 79% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.66 (d, $J = 4.9\text{ Hz}$, 1H), 7.27 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 7.9\text{ Hz}$, 2H), 7.70 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.90 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2H), 8.58 (d, $J = 5.5\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 463 (M^+), 465 ($M^+ + 2$)

実施例 182

{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} [4-(N-メチルピペラジノ) フェニル] メタノン (287)

アルゴン気流下、実施例 123 で得た 4-ヒドロキシフェニル 4-ブロモフェニル ケトン (232 mg) をトルエン (5 ml) 中へ入れ、更に市販品の N-メチルピペラジン (61 mg)、ナトリウム t-ブトキシド (67 mg)、ビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (7 mg) を加えた後、100°C 中 17 時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減

減圧下溶媒留去後得られた残渣を、クロロホルム／メタノール（10/1）で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 5.3 mg、収率 22% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 2.37 (s, 3H), 2.58 (t, J = 5.5 Hz, 4H), 3.41 (t, J = 5.5 Hz, 4H), 4.04 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.63 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.56 (d, J = 4.9 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 483 (M⁺)

実施例 183

{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} [4-モルホリノフェニル] メタノン (288)

アルゴン気流下、実施例 123 で得た 4-ヒドロキシフェニル 4-ブロモフェニル ケトン (23.2 mg) をトルエン (5 ml) 中へ入れ、更に市販品のモルホリン (5.2 mg)、ナトリウム t-ブロトキシド (6.7 mg)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (7 mg) を加えた後、100°C 中 1 晩攪拌した。反応混合物を飽和塩化ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を、クロロホルム／酢酸エチル (5/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 3.2 mg、収率 14% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 3.34 (t, J = 4.9 Hz,

z, 4 H), 3.88 (t, J = 4.9 Hz, 4 H), 4.04 (s, 3 H), 4.07 (s, 3 H), 6.64 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 7.26 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 7.83 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 8.56 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 470 (M⁺)

実施例 184

{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} [4-ヒロリジノフェニル] メタノン (289)

アルゴン気流下、実施例123で得た4-ヒドロキシフェニル 4-ブロモフェニル ケトン (232 mg) をトルエン (5 ml) 中へ入れ、更に市販品のピロリジン (43 mg) 、ナトリウム t-ブトキシド (67 mg) 、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (7 mg) を加えた後、100°C中1晩攪拌した。反応混合物を飽和塩化ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を、クロロホルム/酢酸エチル (5/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 45 mg、収率 20% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 2.05~2.08 (m, 4 H), 3.38~3.41 (m, 4 H), 4.04 (s, 3 H), 4.06 (s, 3 H), 6.57 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 6.62 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.45 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.82 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 7.84 (d,

$J = 8.5\text{ Hz}$, 2H), 8.55 (d, $J = 4.9\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 454 (M^+)

実施例 185

{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} [4-ビペリジノフェニル] メタノン (290)

アルゴン気流下、実施例 123で得た4-ヒドロキシフェニル 4-ブロモフェニル ケトン (232mg) をトルエン (5ml) 中へ入れ、更に市販品のビペリジン (51mg)、ナトリウム t-ブロトキシド (67mg)、ビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) クロリド (7mg) を加えた後、100°C中1晩攪拌した。反応混合物を飽和塩化ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を、クロロホルム/酢酸エチル (5/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 75mg、収率 32% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 500MHz) : δ 1.68 (br s, 6H), 3.38~3.39 (m, 4H), 4.04 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.63 (d, $J = 4.9\text{ Hz}$, 1H), 6.89 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.25 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.86 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2H), 8.56 (d, $J = 4.9\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 468 (M^+)

実施例 186

N - (2 - メトキシ - 4 - ビフェニル) - N' - {4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (222)

6, 7 - ジメトキシ - 4 - (4 - アミノフェノキシ) キノリン (52 mg) をトルエン (5 ml) に懸濁し、トリエチルアミン (1 ml) を加えた後、トリフオスゲン (52 mg) を加え、2 分間加熱還流した。反応液に 2 - メトキシ - 4 - ビフェニルアミン (103 mg) を加え、13 分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム / アセトン (10 / 1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 89 mg、収率 98 % で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 3.67 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.44 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.21 ~ 7.37 (m, 4H), 7.43 (s, 1H), 7.53 ~ 7.59 (m, 5H), 7.79 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.48 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 521 (M⁺)

実施例 187

N - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル) - N' - {4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (223)

6, 7 - ジメトキシ - 4 - (4 - アミノフェノキシ) キノリン (54 mg) をトルエン (5 ml) に懸濁し、トリエチルアミン (1 ml) を加えた後、トリフ

オスゲン (5.3 mg) を加え、8分間加熱還流した。反応液に2, 6-ジイソプロピルアニリン (0.05 ml) を加え、15分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残査をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 6.9 mg、収率 7.6 %で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 1.26 (m, 12 H), 3.39 (m, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 4.04 (s, 3 H), 6.09 (br s, 1 H), 6.28 (br s, 1 H), 6.42 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.08 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.26 (m, 1 H), 7.29~7.40 (m, 5 H), 7.53 (s, 1 H), 8.46 (d, J = 4.9 Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 499 (M⁺)

実施例 188

N-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-N'-(4-[6, 7-ジメトキシ-4-キノリル]オキシ]フェニル)ウレア (224)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (104 mg) をトルエン (10 ml) に加熱溶解した後、2-クロロ-4-ニトロフェニルイソシアネート (150 mg) を加え、10分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を 172 mg、収率 100 %で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 3.94 (s, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 6.46 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.24 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 7.38 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.

6.2 (d, J = 8. 6 Hz, 2H), 8.23 (m, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.46 (d, J = 5. 5 Hz, 1H), 8.57 (m, 1H), 8.84 (br s, 1H), 9.85 (br s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 494 (M⁺), 496 (M⁺+2)

実施例189

N - (3-クロロ-2-メトキシフェニル) - N' - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (225)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (58 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、3-クロロ-2-メトキシフェニルイソシアネート (0. 1 ml) を加え、22分間加熱還流した。残査をクロロホルム／アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 75 mg、収率 80% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 3.73 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.47 (d, J = 5. 5 Hz, 1H), 7.01~7.06 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8. 5 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.52 (d, J = 9. 2 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.16~8.19 (m, 2H), 8.50 (d, J = 5. 5 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 479 (M⁺), 481 (M⁺+2)

実施例190

N - (2-クロロ-6-メチルフェニル) - N' - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (226)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (52 mg) を

トルエン（5 ml）に加熱溶解した後、2-クロロ-6-メチルフェニルイソシアネート（0.1 ml）を加え、17分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を 61 mg、収率 74 %で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 2.28 (s, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 6.43 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 7.20~7.36 (m, 3 H), 7.38 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.59 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 7.98 (s, 1 H), 8.45 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 9.03 (s, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 463 (M⁺), 465 (M⁺+2)

実施例 191

N-(3-クロロ-6-メトキシフェニル)-N'-(4-[6,7-ジメトキシ-4-キノリル]オキシ)フェニルウレア (227)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (52 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、3-クロロ-6-メトキシフェニルイソシアネート (111 mg) を加え、29分間加熱還流した。残査をクロロホルム／アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 84 mg、収率 100 %で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 3.60 (s, 3 H), 3.99 (s, 3 H), 4.05 (s, 3 H), 6.46 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 6.69 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.90 (m, 1 H), 7.11 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 7.42 (s, 1 H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H),

8. 32 (m, 1 H), 8. 48 (d, J = 5. 5 Hz, 1 H), 8. 52 (s, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 479 (M⁺), 481 (M⁺+2)

実施例192

N-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)-N'-(4-[6,7-ジメトキシ-4-キノリル]オキシ)フェニル)ウレア(228)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (52 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、4-クロロ-3-ニトロフェニルイソシアネート (224 mg) を加え、8分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取りし、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を 125 mg、収率 75% で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 3. 93 (s, 3 H), 3. 95 (s, 3 H), 6. 46 (d, J = 4. 9 Hz, 1 H), 7. 21 (d, J = 8. 5 Hz, 2 H), 7. 38 (s, 1 H), 7. 51 (s, 1 H), 7. 60 (d, J = 8. 5 Hz, 2 H), 7. 65 (s, 1 H), 7. 67 (s, 1 H), 8. 31 (s, 1 H), 8. 46 (d, J = 4. 9 Hz, 1 H), 9. 01 (s, 1 H), 9. 27 (s, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 463 (M⁺), 465 (M⁺+2)

実施例193

N-(2,4-ジクロロフェニル)-N'-(4-[6,7-ジメトキシ-4-キノリル]オキシ)フェニル)ウレア(229)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (53 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、2, 4-ジクロロフェニルイソシアネ-

ト (115 mg) を加え、20分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を 74 mg、収率 85 %で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 3.94 (s, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 6.45 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.39 (s, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.59 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 7.62 (m, 1 H), 8.21 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.46 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 9.56 (s, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 483 (M⁺)

実施例 194

N - (2, 6-ジクロロフェニル) - N' - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (230)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (52 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、2, 6-ジクロロフェニルイソシアネット (125 mg) を加え、12分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を 81 mg、収率 96 %で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 3.94 (s, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 6.43 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.14~7.20 (m, 2 H), 7.32 (dd, J = 7.9, 7.9 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.51~7.54 (m, 3 H), 7.60 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 8.23 (s, 1 H), 8.45 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 9.09 (s, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 483 (M⁺)

実施例 195

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -
N' - [1 - (1-ナフチル) エチル] ウレア (231)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (54 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、1-(1-ナフチル) エチルイソシアネート (0.05 ml) を加え、100分間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 65 mg、収率 72% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 1.55 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 4.62 (m, 1 H), 6.39 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 7.11 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 7.36 (s, 1 H), 7.49~7.58 (m, 7 H), 7.83 (m, 1 H), 7.94 (m, 1 H), 8.17 (m, 1 H), 8.42 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 8.52 (s, 1 H)
 質量分析値 (FD-MS, m/z) : 493 (M⁺)

実施例 196

N - (2-n-ブチルフェニル) -N' - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (232)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (119 mg) をトルエン (12 ml) に懸濁し、トリエチルアミン (2.4 ml) を加えた後、トリフオスゲン (133 mg) を加え、2分間加熱還流した。反応液に 2-n-ブチルフェニルアミン (0.13 ml) を加え、10分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残査

をクロロホルム／アセトン（4／1）で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を130mg、収率69%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, 500MHz) : δ 0.92 (t, J = 7.5Hz, 3H), 1.32~1.40 (m, 2H), 1.50~1.57 (m, 2H), 2.59 (t, J = 8.9Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.44 (d, J = 4.9Hz, 1H), 6.98~7.02 (m, 1H), 7.12~7.17 (m, 2H), 7.19 (d, J = 8.9Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.71~7.75 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.46 (d, J = 4.9Hz, 1H), 9.11 (s, 1H)
 質量分析値 (FD-MS, m/z) : 471 (M⁺)

実施例197

N-(3-エトキシカルボニルフェニル)-N'-(4-[6,7-ジメトキシ-4-キノリニル]オキシ)フェニル)ウレア (233)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (131mg) をトルエン (10ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (2ml) を加えた後、トリフオスゲン (213mg) を加え、2分間加熱還流した。反応液に3-アミノ安息香酸エチルエステル (0.1ml) を加え、7分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残査をクロロホルム／アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を214mg、収率100%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 500MHz) : δ 1.36 (t, J = 7.3Hz, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.36 (q, J

= 7. 3 Hz, 2 H), 6. 45 (d, J = 5. 5 Hz, 1 H), 7. 13 (d, J = 9. 2 Hz, 2 H), 7. 38~7. 45 (m, 4 H), 7. 48 (d, J = 9. 2 Hz, 2 H), 7. 56 (s, 1 H), 7. 75 (d, J = 7. 3 Hz, 1 H), 7. 80 (d, J = 7. 9 Hz, 1 H), 7. 90 (s, 1 H), 8. 48 (d, J = 4. 9 Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 487 (M⁺)

実施例198

N-(2, 3-ジクロロフェニル)-N'-(4-[6, 7-ジメトキシ-4-キノリル]オキシ)フェニル}ウレア (234)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (52 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、2, 3-ジクロロフェニルイソシアネート (0. 05 ml) を加え、20分間加熱還流した。反応溶液をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 84 mg、収率 100% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 4. 00 (s, 3 H), 4. 05 (s, 3 H), 6. 45 (d, J = 5. 5 Hz, 1 H), 7. 11~7. 17 (m, 4 H), 7. 41 (s, 1 H), 7. 53 (d, J = 9. 2 Hz, 2 H), 7. 57 (s, 1 H), 7. 91 (s, 1 H), 8. 22 (d, J = 8. 5 Hz, 1 H), 8. 48 (d, J = 5. 5 Hz, 1 H), 9. 12 (s, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 483 (M⁺)

実施例199

N - (2, 4-ジクロロフェニル) - N' - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (235)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (58 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、2, 4-ジクロロフェニルイソシアネット (93 mg) を加え、20分間加熱還流した。反応溶液をクロロホルム／アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 69 mg、収率 73% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 4.04 (s, 3 H), 4.06 (s, 3 H), 6.47 (d, $J = 4.9\text{ Hz}$, 1 H), 6.98 (d, $J = 2.4, 8.5\text{ Hz}$, 1 H), 7.19 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.52 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 2 H), 7.56 (s, 1 H), 8.40 (d, $J = 2.4\text{ Hz}$, 1 H), 8.50 (d, $J = 4.9\text{ Hz}$, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 483 (M^+)

実施例200

N - (3, 4-ジクロロフェニル) - N' - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (236)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (51 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、3, 4-ジクロロフェニルイソシアネット (102 mg) を加え、8分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を 71 mg、収率 84% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500 MHz) : δ 3.94 (s, 3 H),

3. 95 (s, 3 H), 6. 44 (d, J = 4. 9 Hz, 1 H), 7. 14~
 7. 24 (m, 2 H), 7. 34 (m, 1 H), 7. 38 (s, 1 H),
 7. 50~7. 52 (m, 2 H), 7. 59 (d, J = 9. 2 Hz, 2 H),
 7. 88 (s, 1 H), 8. 46 (d, J = 4. 9 Hz, 1 H), 8. 92 (s,
 1 H), 9. 00 (s, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 483 (M⁺)

実施例201

N - (3, 5-ジクロロフェニル) - N' - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (237)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (53 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、3, 5-ジクロロフェニルイソシアネート (76 mg) を加え、8分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を 75 mg、収率 87 % で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 3. 93 (s, 3 H),
 3. 94 (s, 3 H), 6. 44 (d, J = 4. 9 Hz, 1 H), 7. 15 (s,
 1 H), 7. 20 (d, J = 9. 2 Hz, 2 H), 7. 38 (s, 1 H),
 7. 51 (s, 1 H), 7. 54 (s, 1 H), 7. 54 (s, 1 H),
 7. 59 (d, J = 9. 2 Hz, 2 H), 8. 46 (d, J = 4. 9 Hz, 1 H)
 , 9. 00 (br s, 1 H), 9. 07 (br s, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 483 (M⁺)

実施例202

N - (4 - クロロ - 2 - ニトロフェニル) - N' - {4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (238)

6, 7 - ジメトキシ - 4 - (4 - アミノフェノキシ) キノリン (123mg) をトルエン (12ml) に加熱溶解した後、4 - クロロ - 2 - ニトロフェニルイソシアネート (172mg) を加え、14分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を174mg、収率85%で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.46 (d, J = 4.9Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.3Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.3Hz, 2H), 7.79 (d, J = 9.2Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.35 (d, J = 9.2Hz, 1H), 8.46 (d, J = 5.5Hz, 1H), 9.62 (s, 1H), 10.0 (s, 1H)
質量分析値 (FD-MS, m/z) : 494 (M⁺), 496 (M⁺+2)

実施例203

N - (2 - アミノ - 4 - クロロフェニル) - N' - {4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (239)

N - (4 - クロロ - 2 - ニトロフェニル) - N' - {4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (158mg) をクロロホルム / メタノール / 水 (10ml / 70ml / 5ml) に溶解し、チオ硫酸ナトリウム (1.01g) を加え、60°Cにて37分間攪拌した。クロロホルムで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム / アセトン (10 / 1) で展開するシリカゲ

ルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 3.3 mg、収率 22 %で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.09 (br s, 2H), 6.43 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.57 (m, 1H), 6.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 8.45 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H)

実施例 204

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} - N' - (2-ピリジンカルボニル) ウレア (240)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (75 mg) をトルエン (7 ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (1.4 ml) を加えた後、トリフオスゲン (201 mg) を加え、1分間加熱還流した。反応液に 2-ピリジンカルボキサミド (102 mg) を加え、3時間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 8.6 mg、収率 77 %で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 4.06 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.49 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.71 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.97 (m,

1 H), 8.28 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 8.50 (br s, 1 H),
 8.68 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 10.1 (br s, 1 H), 10.7
 (br s, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 444 (M^+)

実施例205

N-(3-クロロ-4,6-ジメトキシフェニル)-N'-(4-[6,7-ジメトキシ-4-キノリル]オキシ)フェニル}ウレア (241)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (54 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、3-クロロ-4,6-ジメトキシフェニルイソシアネート (76 mg) を加え、18分間加熱還流した。反応溶液をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 93 mg、収率 100% で得た。

1H -NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 3.76 (s, 3 H),
 3.87 (s, 3 H), 4.02 (s, 3 H), 4.05 (s, 3 H),
 6.46 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 6.49 (s, 1 H), 7.13 (d,
 J = 8.5 Hz, 2 H), 7.20 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H),
 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.59 (s,
 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.48 (d, J = 5.5 Hz, 1 H)
 質量分析値 (FD-MS, m/z) : 509 (M^+), 511 ($M^+ + 2$)

実施例206

N-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-N'-(4-[6,7-ジメトキシ-4-キノリル]オキシ)フェニル}ウレア (242)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (55 mg) を

トルエン (5 ml) に加熱溶解した後、4-クロロ-2-メチルフェニルイソシアネート (90 mg) を加え、26分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を 69 mg、収率 80% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 2.26 (s, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 6.44 (m, 1 H), 7.18~7.20 (m, 3 H), 7.25 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.59 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 7.87 (m, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.45 (m, 1 H), 9.15 (s, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 463 (M⁺), 465 (M⁺+2)

実施例 207

N - (2-クロロ-3-メチルフェニル) - N' - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (243)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (52 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、2-クロロ-3-メチルフェニルイソシアネート (0.2 ml) を加え、12分間加熱還流した。反応溶液をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 30 mg、収率 37% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 500 MHz) : δ 2.28 (s, 3 H), 4.00 (s, 3 H), 4.03 (s, 3 H), 6.41 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 7.09~7.15 (m, 4 H), 7.37 (s, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.55 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 8.44 (d, J = 5.5 Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 463 (M⁺), 465 (M⁺+2)

実施例208

N-(3-アミノ-4-クロロフェニル)-N'-(4-[6,7-ジメトキシ-4-キノリル]オキシ)フェニル}ウレア (244)

N-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)-N'-(4-[6,7-ジメトキシ-4-キノリル]オキシ)フェニル}ウレア (100 mg) をクロロホルム/メタノール/水 (5 ml/15 ml/3 ml) に溶解し、チオ硫酸ナトリウム (358 mg) を加え、60°Cにて20分間攪拌した。クロロホルムで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 39 mg、収率 41% で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.30 (br s, 1H), 6.45 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.64 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.47 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.73 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 465 (M⁺+1)

実施例209

N-(3-メトキシプロピル)-N'-(4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)ウレア(245)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(51mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解し、トリエチルアミン(1ml)を加えた後、トリフオスゲン(54mg)を加え、2分間加熱還流した。反応液に3-メトキシプロピルアミン(0.05ml)を加え、12分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を51mg、収率72%で得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 500MHz) : δ 1.82(m, 2H), 3.31(s, 3H), 3.39(m, 2H), 3.50(t, J=4.5Hz, 2H), 4.03(s, 3H), 4.04(s, 3H), 5.65(brs, 1H), 6.44(d, J=4.9Hz, 1H), 7.10(d, J=8.7Hz, 2H), 7.41~7.55(m, 4H), 7.55(s, 1H), 8.46(d, J=5.5Hz, 1H)

質量分析値(FD-MS, m/z) : 411(M⁺)

実施例210

N-(2-メトキシエチル)-N'-(4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)ウレア(246)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(52mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解し、トリエチルアミン(1ml)を加えた後、トリフオスゲン(54mg)を加え、3分間加熱還流した。反応液に3-メトキシ

エチルアミン (0. 05 ml) を加え、8分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム／アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 63 mg、収率 91 % で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 3.36 (s, 3H), 3.36~3.53 (m, 4H), 4.03 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 5.81 (br s, 1H), 6.43 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.45 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.45 (d, J = 4.9 Hz, 1H)

質量分析値 (FAB-MS, m/z) : 398 (M⁺ + 1)

実施例 211

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -
N' - (2-ピリジルメチル) ウレア (247)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (52 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (1 ml) を加えた後、トリフオスゲン (54 mg) を加え、2分間加熱還流した。反応液に 2-ピリジルメチルアミン (0.05 ml) を加え、12分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム／アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 76 mg、収率 100 % で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 4.00 (s, 3H),

4. 01 (s, 3 H), 4. 58 (d, J = 5. 5 Hz, 2 H), 6. 39 (d, J = 5. 5 Hz, 1 H), 6. 66 (m, 1 H), 7. 05 (d, J = 9. 2 Hz, 2 H), 7. 18 (m, 1 H), 7. 34 (d, J = 7. 9 Hz, 1 H), 7. 39 (s, 1 H), 7. 45 (d, J = 9. 2 Hz, 2 H), 7. 54 (s, 1 H), 7. 66 (m, 1 H), 8. 40 (br s, 1 H), 8. 43 (d, J = 5. 5 Hz, 1 H), 8. 47 (d, J = 4. 9 Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 430 (M⁺)

実施例212

N - [(4 - t e r t - ブチルフェニル) メチル] - N' - {4 - [(6, 7

-ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (248)

6, 7-ジメトキシ - 4 - (4 - アミノフェノキシ) キノリン (50 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (1 ml) を加えた後、トリフオスゲン (55 mg) を加え、2分間加熱還流した。反応液に (4 - tert - ブチルフェニル) メチルアミン (0. 05 ml) を加え、12分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム / アセトン (10 / 1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 23 mg、収率 28 % で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 3. 99 (s, 3 H), 4. 01 (s, 3 H), 4. 38 (d, J = 5. 5 Hz, 1 H), 5. 81 (br s, 1 H), 6. 38 (d, J = 4. 9 Hz, 1 H), 7. 02 (d, J = 9. 2 Hz, 2 H), 7. 20 ~ 7. 40 (m, 7 H), 7. 52 (s, 1 H), 7. 64 (s, 1 H), 8. 40 (d, J = 5. 5 Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 485 (M⁺)

実施例213

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -
N' - (3-ピリジルメチル) ウレア (249)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (52mg) をトルエン (5ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (1ml) を加えた後、トリフオスゲン (56mg) を加え、2分間加熱還流した。反応液に3-ピリジルメチルアミン (0.05ml) を加え、12分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム／アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 71mg、収率 93% で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) : δ 3.93 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.34 (d, J = 5.5Hz, 2H), 6.40 (d, J = 4.9Hz, 1H), 6.72 (t, J = 6.1Hz, 1H), 7.12 (d, J = 9.2Hz, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.53 (d, J = 9.2Hz, 2H), 7.72 (d, J = 7.9Hz, 1H), 8.43~8.46 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.73 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 430 (M⁺)

実施例214

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -
N' - (4-ピリジルメチル) ウレア (250)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (52mg) をトルエン (5ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (1ml) を加えた後、ト

リフオスゲン (53 mg) を加え、2分間加熱還流した。反応液に4-ピリジルメチルアミン (0.05 ml) を加え、12分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム／アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 40 mg、収率 54 % で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 4.01 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.43 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 5.97 (m, 1H), 6.40 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 6.1 Hz, 2H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 430 (M⁺)

実施例 215

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -
N' - [(4-ジメチルアミノフェニル) メチル] ウレア (251)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (51 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (1 ml) を加えた後、トリフオスゲン (55 mg) を加え、2分間加熱還流した。反応液に(4-ジメチルアミノフェニル) メチルアミン (104 mg) を加え、12分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム／アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマ

トグラフィーにより精製し、表題の化合物を 1.2 mg、収率 1.5 %で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 2.87 (s, 6 H), 3.93 (s, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 4.18 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 6.40~6.43 (m, 2 H), 6.70 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.14 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.37 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.52 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 8.44 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 8.57 (s, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 472 (M⁺)

実施例 216

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -
N' - (3, 5-ジニトロフェニル) ウレア (252)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (5.4 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、3, 5-ジニトロフェニルイソシアネート (8.1 mg) を加え、20 分間加熱還流した。反応溶液をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 5.3 mg、収率 5.7 %で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 3.94 (s, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 6.46 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 7.24 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 7.39 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 8.42 (s, 1 H), 8.47 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 9.21 (s, 1 H), 9.73 (s, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 506 (M⁺+1)

実施例217

N-(シクロヘキシル)-N'-(4-[6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア(253)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(200mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解した後、シクロヘキシルイソシアネート(340mg)を加え、80~90°Cで30分間加熱攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を210mg、収率74%で得た。

¹H-NMR(CDCI₃, 500MHz) : δ 1.11~1.22(m, 2H), 1.34~1.46(m, 2H), 1.56~1.66(m, 2H), 1.68~1.78(m, 2H), 1.96~2.05(m, 2H), 3.64~3.73(m, 1H), 4.05(s, 6H), 4.58(d, J=7.9Hz, 1H), 6.36(s, 1H), 6.46(d, J=4.9Hz, 1H), 7.13(d, J=8.6Hz, 2H), 7.42(d, J=8.6Hz, 2H), 7.42(s, 1H), 7.56(s, 1H), 8.48(d, J=4.9Hz, 1H)

質量分析値(FD-MS, m/z) : 421(M⁺)

実施例218

N-(3,4-ジフルオロフェニル)-N'-(4-[6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア(254)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(50mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解し、トリエチルアミン(1ml)を加えた後、ト

リフオスゲン (5.5 mg) を加え、3分間加熱還流した。反応液に 3, 4-ジフルオロアニリン (6.6 mg) を加え、20分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム／アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 6.3 mg、収率 8.3% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 4.03 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.45 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.96~7.02 (m, 1H), 7.02~7.10 (m, 1H), 7.11 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.41~7.45 (m, 2H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.5 Hz, 1H)
質量分析値 (FD-MS, m/z) : 451 (M⁺)

実施例 219

N-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-N'-(4-[6, 7-ジメトキシ-4-キノリル]オキシ]フェニル)ウレア (255)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (5.0 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (1 ml) を加えた後、リフオスゲン (5.5 mg) を加え、3分間加熱還流した。反応液に 2, 4, 5-トリフルオロアニリン (7.5 mg) を加え、20分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム／アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 5.8 mg、収率 7.3% で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.45 (d, J = 5.5Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.6Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.6Hz, 2H), 7.62~7.70 (m, 1H), 8.17~8.25 (m, 1H), 8.48 (d, J = 4.9Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.23 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 469 (M⁺)

実施例220

N-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-N'-(4-[6, 7-ジメトキシ-4-キノリル]オキシ)フェニル)ウレア (256)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (50mg) をトルエン (5ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (1ml) を加えた後、トリフオスゲン (55mg) を加え、3分間加熱還流した。反応液に2, 4, 6-トリフルオロアニリン (75mg) を加え、20分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を37mg、収率47%で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.43 (d, J = 5.5Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.6Hz, 2H), 7.29 (t, J = 8.6Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.6Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.5Hz, 1H), 9.14 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 469 (M⁺)

実施例221

N-(2, 3, 4-トリフルオロフェニル)-N'-(4-[6, 7-ジメトキシ-4-キノリル]オキシ)フェニル)ウレア (257)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (50 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (1 ml) を加えた後、トリフオスゲン (55 mg) を加え、3分間加熱還流した。反応液に2, 3, 4-トリフルオロアニリン (75 mg) を加え、20分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を18 mg、収率23%で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.44 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.25~7.33 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.85~7.92 (m, 1H), 8.47 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.21 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 469 (M⁺)

実施例222

N-(2, 5-ジメトキシフェニル)-N'-(4-[6, 7-ジメトキシ-4-キノリル]オキシ)フェニル)ウレア (258)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (56 mg) を

トルエン (5 ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (1 ml) を加えた後、トリフオスゲン (6.6 mg) を加え、3分間加熱還流した。反応液に 2, 5-ジメトキシアニリン (1.02 mg) を加え、10分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム／アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 8.1 mg、収率 9.0% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 3.68 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 3.1, 8.5 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.52 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.91 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 4.9 Hz, 1H)
質量分析値 (FD-MS, m/z) : 475 (M⁺)

実施例 223

N-(3, 5-ジメトキシフェニル)-N'-(4-[6, 7-ジメトキシ-4-キノリル]オキシ)フェニル)ウレア (259)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (5.3 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (1 ml) を加えた後、トリフオスゲン (1.01 mg) を加え、4分間加熱還流した。反応液に 3, 5-ジメトキシアニリン (6.2 mg) を加え、13分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホ

ルム／アセトン（10/1）で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を85mg、収率100%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 3.73 (s, 6H), 4.00 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.18 (s, 1H), 6.42 (d, J=5.5Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.09 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.45 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.45 (d, J=5.5Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 475 (M⁺)

実施例224

N-(2,3-ジフルオロフェニル)-N'-(4-[6,7-ジメトキシ-4-キノリル]オキシ)フェニルウレア (260)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(50mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解し、トリエチルアミン(1ml)を加えた後、トリフオスゲン(55mg)を加え、3分間加熱還流した。反応液に2,3-ジフルオロアニリン(51ml)を加え、20分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム／アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を60mg、収率79%で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.45 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.02~7.08 (m, 1H), 7.11~7.19 (m, 1H), 7.23 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.59

(d, J = 9. 2 Hz, 2 H), 7. 94 ~ 7. 99 (m, 1 H), 8. 47 (d, J = 4. 9 Hz, 1 H), 8. 78 (s, 1 H), 9. 25 (s, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 451 (M⁺)

実施例 225

N - (3, 5-ジフルオロフェニル) -N' - (4 - [(6, 7-ジメトキシ - 4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (261)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (50 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (1 ml) を加えた後、トリフォスゲン (55 mg) を加え、3分間加熱還流した。反応液に3, 5-ジフルオロアニリン (66 mg) を加え、20分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 49 mg、収率 64% で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 3. 94 (s, 3 H), 3. 95 (s, 3 H), 6. 45 (d, J = 4. 9 Hz, 1 H), 6. 75 ~ 6. 83 (m, 1 H), 7. 16 ~ 7. 26 (m, 4 H), 7. 39 (s, 1 H), 7. 52 (s, 1 H), 7. 59 (d, J = 8. 6 Hz, 2 H), 8. 47 (d, J = 4. 9 Hz, 1 H), 8. 99 (s, 1 H), 9. 12 (s, 1 H)
質量分析値 (FD-MS, m/z) : 451 (M⁺)

実施例226

N-(2, 3, 6-トリフルオロフェニル)-N'-(4-[6, 7-ジメトキシ-4-キノリル]オキシ)フェニル}ウレア(262)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(50mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解し、トリエチルアミン(1ml)を加えた後、トリフオスゲン(55mg)を加え、3分間加熱還流した。反応液に2, 3, 6-トリフルオロアニリン(53ml)を加え、20分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を30mg、収率38%で得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, 500MHz) : δ 3.93(s, 3H), 3.94(s, 3H), 6.44(d, J=5.5Hz, 1H), 7.15~7.25(m, 3H), 7.33~7.44(m, 2H), 7.52(s, 1H), 7.59(d, J=8.6Hz, 2H), 8.41(s, 1H), 8.46(d, J=4.9Hz, 1H), 9.18(s, 1H)
質量分析値(FD-MS, m/z) : 469(M⁺)

実施例227

N-(2, 6-ジフルオロフェニル)-N'-(4-[6, 7-ジメトキシ-4-キノリル]オキシ)フェニル}ウレア(263)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(50mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解した後、2, 6-ジフルオロフェニルイソシアネート(104mg)を加え、30分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を57mg、収率74%で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.44 (d, J = 4.9Hz, 1H), 7.13~7.25 (m, 4H), 7.28~7.38 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.59 (d, J = 9.2Hz, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.5Hz, 1H), 9.09 (s, 1H)
 質量分析値 (FD-MS, m/z) : 451 (M⁺)

実施例228

N-[2, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-N'-(4-[6, 7-ジメトキシ-4-キノリル]オキシ)フェニル}ウレア (264)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (50mg) をトルエン (5ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (1ml) を加えた後、トリフオスゲン (55mg) を加え、3分間加熱還流した。反応液に2, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリン (79ml) を加え、20分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を30mg、収率32%を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.45 (d, J = 4.9Hz, 1H), 7.24 (d, J = 9.2Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.60~7.66 (m, 3H), 7.95 (d, J = 7.9Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.46~8.52 (m, 2H), 9.70 (s, 1H)
 質量分析値 (FD-MS, m/z) : 551 (M⁺)

実施例229

N-(2, 4-ジメトキシフェニル)-N'-(4-[6, 7-ジメトキシ-4-キノリル]オキシ)フェニル)ウレア(265)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(51mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解し、トリエチルアミン(1ml)を加えた後、トリフオスゲン(72mg)を加え、3分間加熱還流した。反応液に2, 4-ジメトキシアニリン(60mg)を加え、11分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を44mg、収率53%で得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 500MHz): δ 3.74(s, 3H), 3.80(s, 3H), 4.03(s, 3H), 4.05(s, 3H), 6.44~6.51(m, 3H), 7.06(s, 1H), 7.12(d, J=9.2Hz, 2H), 7.43(s, 1H), 7.49~7.51(m, 3H), 7.57(s, 1H), 7.86(d, J=8.6Hz, 1H), 8.48(d, J=5.5Hz, 1H)

質量分析値(FD-MS, m/z): 475(M⁺)

実施例230

N-(2-クロロフェニル)-N'-(4-[6, 7-ジメトキシ-4-キノリル]オキシ)フェニル)ウレア(266)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(52mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解した後、2-クロロフェニルイソシアネート(0.05ml)を加え、30分間加熱還流した。反応溶液をクロロホルム/ア

セトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を64mg、収率81%で得た。

¹H-NMR(CDCI₃, 500MHz) : δ 4.01(s, 3H), 4.05(s, 3H), 6.46(d, J=4.9Hz, 1H), 6.98(d, J=7.3, 7.9Hz, 1H), 7.14(d, J=8.6Hz, 2H), 7.26(dd, J=7.3, 7.9Hz, 1H), 7.31(d, J=7.9Hz, 1H), 7.43(s, 1H), 7.52(d, J=9.2Hz, 2H), 7.57(s, 1H), 7.57(s, 1H), 8.24(d, J=7.9Hz, 1H), 8.37(s, 1H), 8.50(d, J=5.5Hz, 1H)
質量分析値(FD-MS, m/z) : 449(M⁺), 451(M⁺+2)

実施例231

N-(3-クロロフェニル)-N'-(4-[6,7-ジメトキシ-4-キノリル]オキシ)フェニル)ウレア(267)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(52mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解した後、2-クロロフェニルイソシアネート(0.05ml)を加え、30分間加熱還流した。反応溶液をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を72mg、収率93%で得た。

¹H-NMR(CDCI₃, 500MHz) : δ 3.98(s, 3H), 4.03(s, 3H), 6.41(d, J=4.9Hz, 1H), 6.99(d, J=7.9Hz, 1H), 7.09(d, J=8.5Hz, 2H), 7.16(dd, J=7.9Hz, 7.9Hz, 1H), 7.23(d, J=8.6Hz, 1H), 7.38(s, 1H), 7.42~7.44(m, 3H), 7.56(s, 1H), 8.13(s, 1H), 8.14(s, 1H), 8.44(d,

$J = 5, 5 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 449 (M^+), 451 ($M^+ + 2$)

実施例 232

N-(2, 3-ジメトキシフェニル)-N'-(4-[6, 7-ジメトキシ-4-キノリル]オキシ)フェニルウレア (268)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (52 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (1 ml) を加えた後、トリフオスゲン (74 mg) を加え、3 分間加熱還流した。反応液に 2, 3-ジメトキシアニリン (0.05 ml) を加え、11 分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 83 mg、収率 100% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 3.72 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 4.02 (s, 3 H), 4.05 (s, 3 H), 6.46 (d, $J = 5, 5 \text{ Hz}$, 1 H), 6.62 (d, $J = 7, 9 \text{ Hz}$, 1 H), 7.05 (dd, $J = 8, 5, 8, 5 \text{ Hz}$, 1 H), 7.13 (d, $J = 9, 2 \text{ Hz}$, 2 H), 7.43 (s, 1 H), 7.54 (d, $J = 8, 6 \text{ Hz}$, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.85 (d, $J = 8, 6 \text{ Hz}$, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.50 (d, $J = 5, 5 \text{ Hz}$, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 475 (M^+)

実施例233

N-(4-ヒドロキシフェニル)-N'-(4-[6,7-ジメトキシ-4-キノリル]オキシ]フェニル)ウレア(269)

N-(4-ベンジルオキシフェニル)-N'-(4-[6,7-ジメトキシ-4-キノリル]オキシ]フェニル)ウレア(228mg)をN,N-ジメチルホルムアミド/酢酸エチル(15ml/20ml)に溶解し、トリエチルアミン(4ml)を加えた後、20%水酸化パラジウム(1.18g)を加え、水素ガス雰囲気下室温で15時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、母液を濃縮した後、残渣をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を188mg、収率100%を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, 500MHz) : δ 3.98(s, 3H), 3.99(s, 3H), 6.60(d, J=5.5Hz, 1H), 6.68(d, J=8.6Hz, 2H), 7.21(d, J=8.5Hz, 2H), 7.22(d, J=8.5Hz, 2H), 7.47(s, 1H), 7.60(d, J=9.2Hz, 2H), 7.61(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.98(s, 1H), 9.03(s, 1H)
質量分析値(FD-MS, m/z) : 431(M⁺+1)

実施例234

N-(4-アセトキシフェニル)-N'-(4-[6,7-ジメトキシ-4-キノリル]オキシ]フェニル)ウレア(270)

N-(4-ヒドロキシフェニル)-N'-(4-[6,7-ジメトキシ-4-キノリル]オキシ]フェニル)ウレア(47mg)を塩化メチレン(6ml)に溶解し、トリエチルアミン(2ml)を加えた後、無水酢酸(0.5ml)を

加え、室温で15時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム／アセトン（10/1）で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を35mg、収率68%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 2.31 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.43 (d, $J = 5.5\text{ Hz}$, 1H), 7.01 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.11 (d, $J = 9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.26 (br s, 1H), 7.32 (d, $J = 9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.56 (br s, 1H), 8.46 (d, $J = 4.9\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 473 (M^+)

実施例235

N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-N'-(4-[6, 7-ジメトキシ-4-キノリル]オキシ)フェニル)ウレア(271)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(52mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解し、トリエチルアミン(1ml)を加えた後、トリフオスゲン(66mg)を加え、2分間加熱還流した。反応液に3, 4, 5-ジメトキシアニリン(76mg)を加え、19分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム／アセトン（10/1）で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を76mg、収率87%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 3.81 (s, 6H),
 3.83 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.05 (s, 3H),
 6.44 (d, J = 4.9Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 7.12 (d,
 J = 9.2Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.41 (brs, 1H),
 7.48 (d, J = 8.6Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.58 (s,
 1H), 8.47 (d, J = 4.9Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 505 (M⁺)

実施例236

N-(2,4-ジフルオロフェニル)-N'-(4-[6,7-ジメトキシ-4-キノリル]オキシ)フェニル)ウレア (272)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (100mg) をトルエン (10ml) に加熱溶解した後、2,4-ジフルオロフェニルイソシアネート (120ml) を加え、30分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を 128mg、収率 84% で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) : δ 3.94 (s, 3H),
 3.95 (s, 3H), 6.46 (d, J = 4.9Hz, 1H), 7.03~
 7.10 (m, 1H), 7.22 (d, J = 9.2Hz, 2H), 7.28~
 7.35 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.52 (s, 1H),
 7.59 (d, J = 9.2Hz, 2H), 8.05~8.12 (m, 1H),
 8.47 (d, J = 5.5Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.15 (s,
 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 451 (M⁺)

実施例237

N-(2, 5-ジフルオロフェニル)-N'-(4-[6, 7-ジメトキシ-4-キノリル]オキシ)フェニル}ウレア(273)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(100mg)をトルエン(10ml)に加熱溶解した後、2, 5-ジフルオロフェニルイソシアネート(120ml)を加え、30分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を132mg、収率87%を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, 500MHz) : δ 3.94(s, 3H), 3.95(s, 3H), 6.46(d, J=5.5Hz, 1H), 6.80~6.87(m, 1H), 7.23(d, J=9.2Hz, 2H), 7.27~7.33(m, 1H), 7.40(s, 1H), 7.52(s, 1H), 7.59(d, J=8.6Hz, 2H), 8.03~8.08(m, 1H), 8.47(d, J=5.5Hz, 1H), 8.78(s, 1H), 9.27(s, 1H)

質量分析値(FD-MS, m/z) : 451(M⁺)

実施例238

N-(4-アミノ-2-クロロフェニル)-N'-(4-[6, 7-ジメトキシ-4-キノリル]オキシ)フェニル}ウレア(274)

N-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)-N'-(4-[6, 7-ジメトキシ-4-キノリル]オキシ)フェニル}ウレア(150mg)をクロロホルム/メタノール/水(10ml/13ml/3ml)に溶解し、チオ硫酸ナトリウム(501mg)を加え、60℃にて50分間攪拌した。クロロホルムで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下

溶媒を留去し、残渣をクロロホルム／アセトン（10/1）で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を48mg、収率34%で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 5.14 (br s, 2H), 6.43 (d, J=4.9Hz, 1H), 6.51 (m, 1H), 6.65 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.17 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.56 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 8.45 (d, J=5.5Hz, 1H), 9.10 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 464 (M⁺), 466 (M⁺+2)

実施例239

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} - N' - [2-エトキシカルボニルフェニル] ウレア (275)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (100mg) をトルエン (10ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (1ml) を加えた後、トリフオスゲン (100mg) を加え、2分間加熱還流した。反応液にエチル-2-アミノベンゾエート (84mg) を加え、2時間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム／アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を86mg、収率52%で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 90MHz) : δ 1.37 (t, J=7Hz, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.38 (q, J=7

200

H z, 2 H), 6.47 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7.1~8.1 (m, 9 H), 8.38 (d, J = 9 Hz, 1 H), 8.47 (d, J = 5 Hz, 1 H), 9.92 (s, 1 H), 10.10 (s, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 487 (M⁺)

実施例 240

N-(2-メチルチオフェニル)-N'-(4-[6,7-ジメトキシ-4-キノリル]オキシ)フェニル)ウレア (276)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (131 mg) をトルエン (13 ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (2.6 ml) を加えた後、トリフオスゲン (152 mg) を加え、2分間加熱還流した。反応液に2-メチルチオアニリン (0.11 ml) を加え、10分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (4/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 29 mg、収率 14 % で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 2.50 (s, 3 H), 4.00 (s, 3 H), 4.00 (s, 3 H), 6.51 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.08~7.15 (m, 1 H), 7.25~7.35 (m, 3 H), 7.45 (s, 1 H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.99 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.53 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 9.61 (s, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 461 (M⁺)

実施例241

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-N'-(4-[6, 7-ジメトキシ-4-キノリル]オキシ)フェニル}ウレア(277)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(50mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解し、トリエチルアミン(1ml)を加えた後、トリフオスゲン(55mg)を加え、3分間加熱還流した。反応液に3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリン(116mg)を加え、20分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を54mg、収率58%で得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, 500MHz) : δ 3.93(s, 3H), 3.94(s, 3H), 6.45(d, J=5.5Hz, 1H), 7.23(d, J=9.2Hz, 2H), 7.39(s, 1H), 7.51(d, J=9.2Hz, 2H), 7.62(d, J=9.2Hz, 2H), 7.64(s, 1H), 8.15(s, J=5.5Hz, 2H), 9.13(s, 1H), 9.43(s, 1H)

質量分析値(FD-MS, m/z) : 551(M⁺)

実施例242

N-(3-クロロプロピル)-N'-(4-[6, 7-ジメトキシ-4-キノリル]オキシ)フェニル}ウレア(278)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(50mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解し、トリエチルアミン(1ml)を加えた後、トリフオスゲン(55mg)を加え、3分間加熱還流した。反応液に3-クロロプロ

ロピルアニリン（6.6 mg）を加え、20分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム／アセトン（10/1）で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を2.6 mg、収率37%で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 1.87~1.94 (m, 2H), 3.20~3.27 (m, 2H), 3.69 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.29 (t, J=6.1 Hz, 1H), 6.41 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.50~7.55 (m, 3H), 8.46 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 415 (M⁺)

実施例243

N-[5-[2-(4-フルオロ)フェノキシ]-2-ピリジル]-N'-(4-[6,7-ジメトキシ-4-キノリル]オキシ)フェニルウレア (279)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン（5.3 mg）をトルエン（5 ml）に加熱溶解し、トリエチルアミン（1 ml）を加えた後、トリフオスゲン（5.8 mg）を加え、4分間加熱還流した。反応液に5-アミノ-2-(4-フルオロ)フェノキシピリジン（9.5 mg）を加え、19分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム／アセトン（10/1）で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を7.4 mg、収率79%で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.44 (d, J = 5.5Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.12~7.24 (m, 6H), 7.38 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.59 (d, J = 9.2Hz, 2H), 8.01 (d, J = 8.6Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.46 (d, J = 4.9Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.89 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 526 (M⁺)

実施例244

N - {4 - [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -
N' - (3-ジメチルアミノフェニル) ウレア (280)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (52mg) をトルエン (5ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (1ml) を加えた後、トリフオスゲン (55mg) を加え、3分間加熱還流した。反応液に3-ジメチルアミノアニリン (69mg) を加え、12分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を72mg、収率89%を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 2.92 (s, 6H), 4.01 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.41 (d, J = 4.9Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.6Hz, 1H), 6.56 (d, J = 9.2Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.08 (d, J = 9.2Hz, 2H), 7.14 (dd, J = 7.9, 8.5Hz, 1H), 7.35 (s, 1H),

7. 41 (s, 1 H), 7. 45 (d, J = 9. 2 Hz, 2 H), 7. 55 (s, 1 H), 7. 67 (s, 1 H), 8. 45 (d, J = 4. 9 Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 458 (M⁺)

実施例245

N-(2-ヒドロキシフェニル)-N'-(4-[6,7-ジメトキシ-4-キノリル]オキシ]フェニル)ウレア(281)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (105 mg) をトルエン (10 ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (2 ml) を加えた後、トリフオスゲン (118 mg) を加え、2分間加熱還流した。反応液に2-アミノフェノール (77 mg) を加え、10分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルムで洗浄後ろ過し、表題の化合物を 86 mg、収率 56% で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 3. 94 (s, 3 H), 3. 95 (s, 3 H), 6. 45 (d, J = 4. 9 Hz, 1 H), 6. 73~6. 88 (m, 3 H), 7. 20 (d, J = 8. 6 Hz, 2 H), 7. 39 (s, 1 H), 7. 52 (s, 1 H), 7. 59 (d, J = 8. 6 Hz, 2 H), 8. 03~8. 08 (m, 1 H), 8. 19 (s, 1 H), 8. 47 (d, J = 5. 5 Hz, 1 H), 9. 46 (s, 1 H), 9. 95 (s, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 431 (M⁺)

実施例246

N - (3 - ヒドロキシフェニル) - N' - {4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (282)

6, 7 - ジメトキシ - 4 - (4 - アミノフェノキシ) キノリン (115 mg) をトルエン (12 ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (2 ml) を加えた後、トリフオスゲン (113 mg) を加え、2分間加熱還流した。反応液に3 - アミノフェノール (73 mg) を加え、10分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルムで洗浄後ろ過し、表題の化合物を95 mg、収率60%で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.35~6.42 (m, 1H), 6.44 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.77~6.85 (m, 1H), 6.98~7.08 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.47 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.31 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 431 (M⁺)

実施例247

N - (3 - ヒドロキカルボニルフェニル) - N' - {4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ] フェニル} ウレア (283)

実施例197で得たN - (3 - エトキシカルボニルフェニル) - N' - {4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ] フェニル} ウレア (190 mg) をメタノール (3 ml) に溶解し、35%水酸化カリウム水溶液 (5 ml)

を加え、室温で30分間攪拌した。減圧下メタノールを留去した後、希塩酸を用いて中和することにより析出した結晶をろ取し、表題の化合物を6.7mg、収率38%で得た。

^1H -NMR (DMSO-d₆, 500MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.45 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.38~7.65 (m, 7H), 8.13 (s, 1H), 8.46 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.97 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 459 (M⁺)

試験例 1

本発明の化合物の薬理作用に関して、PDGF受容体を有することが知られている培養ラットメサンギウム細胞を用いて、PDGF受容体自己リン酸化阻害作用について検討を行なった。

1 ラットメサンギウム細胞の培養

Wistar-Kyoto系ラット（日本チャールズリバー社から入手）より腎臓を摘出し、シービング法(Nephron, 22, 454 (1978))によって糸球体を採取した。これを、10%ウシ胎仔血清（以下、FCSと略す）を含むRPMI 1640 培地（以下、培地と略す）中にて37°Cの条件で5%炭酸ガスインキュベーター内において培養した。糸球体由来接着性細胞を数回継代培養を行うことによりメサンギウム細胞を得た。初代より継代5代目以降に得られるメサンギウム細胞をアッセイに供した。

2 PDGF受容体自己リン酸化阻害作用の評価

メサンギウム細胞を24穴平底プレートに播種し、10%FCSを含む培地にて2日間培養した。細胞が1ウェル当たり約 3×10^4 個となった時点で培地を0.5%FCSを含む培地に交換し、さらに3日間培養して増殖を停止させた。培養液を除去し、接着した細胞を $500 \mu l$ の培地で洗浄後、0.1%ウシ血清アルブミン（以下、BSAと略す）を含む培地を $250 \mu l$ 添加した。ジメチルスルホキシド（以下、DMSOと略す）に溶解させた被験薬物をこの培地に $1.38 \mu l$ 添加して混合後、37°Cで1時間インキュベートした。ヒト組み換え型血小板由来増殖因子BB鎖（以下、PDGF-BBと略す）を0.1%BSAを含む培地に溶解させ、これを終濃度が50ng/mlとなるように各ウェルに $25 \mu l$ ずつ添加し、37°Cで10分間インキュベートした。培地を除去し、 $500 \mu l$ のリン酸緩衝生理食塩水（pH 7.4）（以下、PBSと略す）で細胞を洗浄後、細胞に可溶化緩衝液（1% Triton X100、2mM オルトバナジル酸ナトリウム、1mM エチレンジアミン4

酢酸2ナトリウム（以下、EDTAと略す）を含むトリス緩衝生理食塩水（pH 7.4%）を50μl添加した。4°Cで30分間以上放置することで細胞を可溶化し、その溶液に1%ラウリル硫酸ナトリウム（以下、SDSと略す）を含むトリス緩衝生理食塩水を等量添加しよく混合した。この溶液20μlについて7.5%濃度のポリアクリルアミドゲルでSDS電気泳動を行った。電気泳動後、ゲル中の蛋白質をPVDFフィルターに電気的に転写し、このフィルターについてリン酸化チロシンに対するモノクローナル抗体を用いたウェスタンプロッティングを実施した。PDGF-BBの添加により自己リン酸化を受けたPDGF受容体（分子量：約180kDa）のバンドをデンシトメーターにて定量し、薬物を添加していないウェルにおけるPDGF-BB添加によるPDGF受容体の自己リン酸化量を100%、薬物およびPDGF-BBを添加していないウェルにおける自己リン酸化量を0%として、各ウェルの自己リン酸化率を換算した。

被験薬物の濃度を数段階に変えて、それぞれの場合におけるPDGF受容体自己リン酸化に対する阻害率を求め、これから回帰直線式を決定して、被験薬物のPDGF受容体自己リン酸化50%阻害濃度（IC₅₀）を算出した。

本発明の化合物のPDGF受容体自己リン酸化50%阻害濃度（IC₅₀）は100μM以下を示すものである。

本発明の好ましい化合物群の代表例に関して、メサンギウム細胞におけるPDGF受容体自己リン酸化50%阻害濃度（IC₅₀）の結果を第2表にまとめて示す。

第 2 表

化合物番号	P D G F 受容体自己リン酸化
	阻害濃度 (I C ₅₀ : μM)
(2)	0. 44
(6)	0. 45
(8)	0. 10
(16)	0. 05
(29)	0. 80
(32)	0. 30
(43)	0. 005
(44)	0. 006
(45)	0. 014
(46)	0. 021
(47)	0. 043
(49)	0. 018
(50)	0. 067
(51)	0. 009
(52)	0. 03
(53)	0. 010
(54)	0. 003
(55)	0. 003
(56)	0. 004
(57)	0. 006
(58)	0. 002
(59)	0. 004
(60)	0. 004
(63)	0. 40
(66)	0. 13
(67)	0. 11
(68)	0. 44

210

(6 9)	0. 0 5
(7 4)	0. 3 4
(7 5)	0. 1 8
(7 9)	0. 3 4
(9 4)	0. 0 2 3
(1 1 3)	0. 0 0 4
(1 1 4)	0. 0 0 4
(1 3 1)	0. 0 0 3
(1 3 3)	0. 0 0 7
(1 3 5)	0. 0 4 3
(1 3 8)	0. 0 1 4
(1 3 9)	0. 0 0 5
(1 6 3)	0. 0 0 5
(1 6 5)	0. 0 1 0
(1 6 6)	0. 0 1 1
(1 6 7)	0. 0 0 4
(1 6 8)	0. 0 0 6
(1 6 9)	0. 0 0 4
(1 7 0)	0. 0 1 8
(1 7 2)	0. 0 1 0
(1 7 3)	0. 0 1 6
(1 7 4)	0. 0 0 2
(1 7 5)	0. 0 0 6
(1 8 8)	0. 0 0 6
(1 8 9)	0. 0 1 1
(1 9 0)	0. 0 2 1
(1 9 2)	0. 0 0 4
(1 9 4)	0. 0 1 4
(1 9 5)	0. 0 7 9
(1 9 6)	0. 0 3 1
(1 9 7)	0. 0 1 0
(1 9 8)	0. 0 1 1

(1 9 9)	0. 0 0 3
(2 0 0)	0. 0 0 4
(2 2 0)	0. 0 0 9
(2 2 4)	0. 0 8 7
(2 2 5)	0. 0 4 7
(2 2 6)	0. 0 1 1
(2 2 7)	0. 0 7 3
(2 2 8)	0. 0 5 5
(2 2 9)	0. 0 3 7
(2 3 0)	0. 0 3 4
(2 3 1)	0. 0 1 9
(2 3 2)	0. 0 1 8
(2 3 3)	0. 0 1 3
(2 3 4)	0. 0 2 4
(2 3 5)	0. 0 4 3
(2 3 6)	0. 0 5 5
(2 3 7)	0. 0 7 5
(2 3 8)	0. 0 1 6
(2 3 9)	0. 0 0 5
(2 4 0)	0. 1 5
(2 4 1)	0. 0 1 8
(2 4 2)	0. 0 1 8
(2 4 3)	0. 0 1 4
(2 4 4)	0. 0 0 9
(2 4 5)	0. 0 0 6
(2 4 6)	0. 0 1 3
(2 4 7)	0. 0 0 9
(2 4 8)	0. 0 6 3
(2 4 9)	0. 0 4 1
(2 5 0)	0. 0 1 7
(2 5 1)	0. 0 3 6
(2 5 3)	0. 0 0 7

2 1 2

(2 5 4)	0. 0 0 7
(2 5 5)	0. 0 1 5
(2 5 6)	0. 0 0 4
(2 5 7)	0. 0 0 7
(2 5 8)	0. 0 0 7
(2 5 9)	0. 0 0 5
(2 6 0)	0. 0 0 2
(2 6 1)	0. 0 1 0
(2 6 2)	0. 0 0 2
(2 6 3)	0. 0 0 4
(2 6 5)	0. 0 0 5
(2 6 6)	0. 0 0 1
(2 6 7)	0. 1 5
(2 6 8)	0. 0 0 7
(2 6 9)	0. 0 0 8
(2 7 0)	0. 0 0 6
(2 7 1)	0. 0 0 4
(2 7 2)	0. 0 0 3
(2 7 3)	0. 0 0 5
(2 7 4)	0. 0 3 6
(2 7 6)	0. 0 0 5
(2 7 8)	0. 0 0 3
(2 7 9)	0. 0 2 9
(2 8 1)	0. 0 1 2
(2 8 2)	0. 0 0 8
(2 8 3)	0. 0 0 2
(2 8 8)	0. 0 2 4
(2 8 9)	0. 0 3 2
(2 9 0)	0. 0 5 5

試験例 2メサンギウム増殖性腎炎ラットに対する作用

1群6匹の雄性 Wistar-Kyoto ラット（7週齢）（日本チャールズリバー社から入手）を用いた。抗ラット Thy 1.1に対するモノクローナル抗体である OX-7 (Pathol. Int., 45, 409(1995)を用いて調製した) を1.2mg/kgの用量でラットに尾静脈投与し、メサンギウム細胞増殖と細胞外マトリックス増生を伴なう糸球体腎炎を惹起させた。薬物は媒体である1%クレモフォール水溶液に懸濁させ、OX-7投与翌日より1日2回、8日間連続経口投与した。糸球体病変が著しくなる9日目にラットをエーテル麻酔下で解剖し、左腎を摘出しホルマリン固定した。これをパラフィン包埋後、薄切り、切片は過ヨウ素酸シッフ試薬により染色した。各標本について任意に20個の糸球体を選び、硬化病変を以下の5段階でスコア化した。

- 0 : 糸球体内に硬化病変を認めない
- 1 : 糸球体内に25%以下の硬化病変を認める
- 2 : 糸球体内に25~50%の硬化病変を認める
- 3 : 糸球体内に50~75%の硬化病変を認める
- 4 : 糸球体内に75~100%の硬化病変を認める

各標本の糸球体硬化の平均スコアを算出し、糸球体硬化の程度を定量化した。薬物投与群の平均糸球体硬化スコアを媒体のみを投与した群の平均糸球体硬化スコアと比較し、糸球体硬化の抑制率(%)を算出した。有意差検定はBartlett法により等分散性の検定を行った後、Dunnet法により行った。

化合物番号32の化合物の糸球体硬化抑制率(%)を以下に示す。

<u>1回投与量</u>	<u>糸球体硬化抑制率 (%)</u>	<u>有意差</u>
10mg/kg	11.7	P < 0.05
30mg/kg	10.2	P < 0.05
100mg/kg	13.7	P < 0.01

以上の結果から、化合物番号32の化合物はメサンギウム増殖性腎炎の糸球体硬化病変に対して改善作用を示すことが判明した。

試験例3

抗腫瘍活性

1 化合物番号43の化合物のマウス白血病細胞(P388)に対する抗腫瘍効果

化合物番号43の化合物は、腫瘍細胞を接種したマウスに対して以下の通り延命効果を示した。

マウス白血病細胞P388細胞(ATCCから入手)を 1×10^6 個腹腔内に接種したCDF₁マウス(日本SLC社から入手)の腹腔内に9日間連日、100mg/kgとなるように被験化合物を投与したところ、対照群に対して130%の延命効果が認められた。

2 化合物番号43の化合物のヒトグリオーマ細胞(GL07)に対する抗腫瘍効果

化合物番号43の化合物は、臨床効果を反映しているヌードマウス・ヒト癌系において以下の通り抗腫瘍効果を示した。

ヒトグリオーマ細胞GL07(実験動物中央研究所から入手)をヌードマウスに移植し、腫瘍体積が 100mm^3 程度になった時点で各群の腫瘍体積の平均が均

一になるように1群4匹ずつに群分けをし、100mg/kgとなるように被験化合物を、対照群には媒体を14日間毎日、一日二回経口投与した。投与開始日の腫瘍体積を1としたときの対照群のx日目の腫瘍体積をCx、被験化合物投与群の腫瘍体積をTxとし、腫瘍増殖抑制率(TGIR) = (1 - Tx / Cx) × 100を求めた。約4週間の試験期間中で、最大のTGIR値は76%であり、優れた抗腫瘍効果が認められた。

以上の結果から、本発明による化合物番号43の化合物は、抗腫瘍活性を有することが判明した。

3 本発明の化合物のヒトグリオーマ細胞(GL07)に対する抗腫瘍効果

各化合物は、臨床効果を反映しているヌードマウス・ヒト癌系において以下の通り抗腫瘍効果を示した。

2と同様に、ヒトグリオーマ細胞GL07(実験動物中央研究所から入手)をヌードマウスに移植し、腫瘍体積が 100mm^3 程度になった時点で各群の腫瘍体積の平均が均一になるように1群4匹ずつに群分けをし、50mg/kgとなるように被験化合物を、対照群には媒体を9日間毎日、一日一回経口投与した。投与開始日の腫瘍体積を1としたときの対照群のx日目の腫瘍体積をCx、被験化合物投与群の腫瘍体積をTxとし、腫瘍増殖抑制率(TGIR) = (1 - Tx / Cx) × 100を求めた。これらの結果を第3表に示す。

第3表

化合物番号	腫瘍増殖抑制率 (T G I R %)
(4 4)	7 8
(4 5)	6 8
(5 2)	8 6
(5 6)	5 2
(5 7)	6 4
(5 8)	5 7
(5 9)	8 2
(1 6 5)	7 0
(1 6 8)	5 6
(1 7 3)	5 4
(1 9 0)	5 0
(1 9 1)	5 0
(1 9 4)	5 9
(2 2 5)	5 8
(2 2 7)	7 8
(2 2 9)	8 1
(2 3 5)	7 8
(2 3 6)	8 4
(2 3 7)	7 4
(2 4 2)	6 2
(2 4 4)	7 3
(2 5 4)	8 5

(255)	86
(260)	52
(262)	87
(264)	63
(267)	65
(272)	84

4 化合物番号43および化合物番号58の化合物の各種腫瘍細胞に対する抗腫瘍効果

2の方法と同様にしていくつかの腫瘍細胞（各細胞は実験動物中央研究所から入手）をヌードマウスに移植し、腫瘍体積が 100mm^3 程度になった時点で各群の腫瘍体積の平均が均一になるように1群4匹ずつに群分けをし、 100mg/kg となるように被験化合物を、対照群には媒体を9日間毎日、一日一回腹腔内投与した。これらの腫瘍増殖抑制率(TGIR)の結果を第4表に示す。

第4表

細胞種	癌種	腫瘍増殖抑制率	
		(43)	(58)
C O L - 1	c o l o n	68	74
S t - 4	s t o m a c h	78	86
L - 2 7	l u n g	83	96

以上の結果から本発明の化合物は様々な癌種に対して抗腫瘍効果を有することが判明した。

試験例4コラーゲン誘導関節炎マウスに対する作用

一群9～10匹の雄性D B A／1 J N Crjマウス（9週齢）（日本チャールズリバー社から入手）を用いた。5mlのウシ由来II型コラーゲン0.3%含有溶液（K-41, コラーゲン技術研修会）、15mgのMycobacterium tuberculosis H37Ra（Difco Labs. から入手）、2. 5mlの生理食塩液および7. 5mlの不完全フロイントアジュバンド（Difco Labs. から入手）からエマルジョンを調製し、マウスの尾根部に3週間の間隔で2回、1匹当たり0.1ml皮下投与し関節炎を誘導した。薬物はクレモフォールとDMSOをそれぞれ10%含む生理食塩液の媒体に懸濁させ、2回目のエマルジョン投与前日から16日間連日腹腔内投与した。関節炎発症の指標となるマウス4肢の膨張の有無を毎日観察した。

化合物番号43の化合物のコラーゲン誘導性関節炎の累積発症率（%）を以下に示す。

<u>1回投与量</u>	<u>発症個体数／使用動物数</u>	<u>累積発症率（%）</u>
媒体群	7／10	70
10mg/kg	1／9	11
100mg/kg	0／10	0

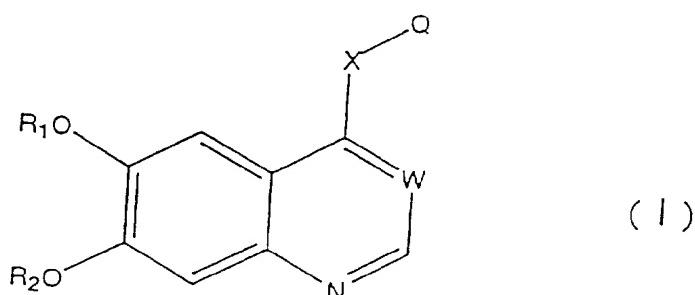
以上の結果から化合物番号43の化合物はコラーゲン誘導性関節炎の発症を抑制することが判明した。

産業上の利用可能性

本発明の化合物は、異常な細胞増殖に対する阻害作用、より詳しくは、PDGF受容体自己リン酸化阻害作用を有することから、白血病、癌、乾癬、糸球体腎炎、臓器線維症、アテローム性動脈硬化症、経皮的冠動脈形成術やバイパス形成術後の再狭窄、関節リウマチなどの多くの疾患の治療に有用である。よって、これらの治療を必要とするヒトおよびヒト以外の動物の治療に多大に貢献し得るものである。

請求の範囲

1. 下式(I)で表わされるキノリン誘導体ならびにキナゾリン誘導体、およびそれらの薬学的に許容できる塩:

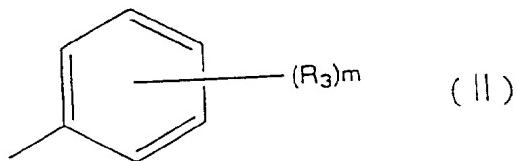


{式中、R₁およびR₂は個別にH、C₁—C₅アルキルであるか、あるいはR₁とR₂は一緒になってC₁—C₃のアルキレンを形成するものであり、WはCHまたはNであり、

1. WがCHの場合、

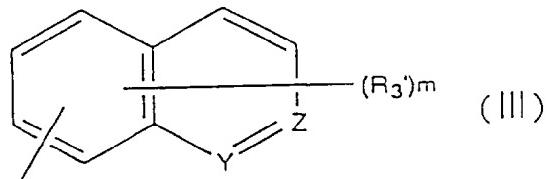
(a) XはOまたはSであり、Qは、

式 (II) :



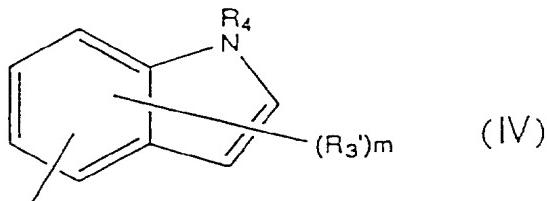
[式中、mは1、2または3であり、R₃は個別にCN、OH、ハロゲン、C₁—C₅アルキル、C₁—C₄アルコキシまたはC₂—C₄アシルである]で示されるフェニル基であるか、

式 (III) :



[式中、 m は上記と同意義であり、 R_3' は個別にOH、 $C_1 - C_5$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシであり、Y、Zは同時にまたは個別にNまたはCHである]で示される基であるか、

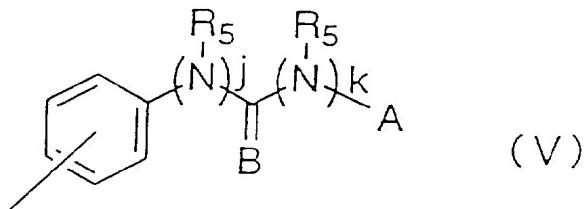
式 (IV) :



[式中、 m および R_3' は上記と同意義であり、 R_4 はH、 $C_1 - C_5$ アルキルまたは $C_1 - C_4$ アシルである]で示される基であり、

(b) XはO、SまたはCH₂であり、Qは、

式 (V) :

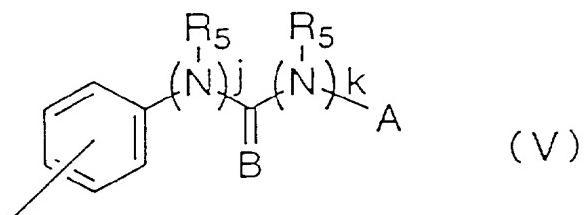


[式中、jおよびkは個別に0または1であり、 R_5 は個別にHまたは $C_1 - C_4$ アルキルであり、Aは $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_5$ アルケニル、環状($C_3 - C_{10}$)アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキカルボニル、フェニル、ナフチル、フリル、チエニル、ベンゾイル、置換ベンゾイルまたは $C_2 - C_4$ アシル

であるか、1個または2個の窒素原子を有し、かつ、場合により窒素、酸素および硫黄から選択されるもう1個のヘテロ原子を有していてもよい5-または6-員の単環式のヘテロアリール基あるいは9-または10-員の双環式のヘテロアリール基であり、Aで表わされるこれらのアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基は、CN、NO₂、OH、NH₂、ハロゲン、C₁-C₅アルキル、環状(C₃-C₁₀)アルキル、C₁-C₄アルコキシ、C₁-C₄アルコキシカルボニル、C₁-C₅アシル、C₁-C₅アシロキシ、C₁-C₃アルキレンジオキシ、C₁-C₄アルキルアミノ、ジ-(C₁-C₄アルキル)アミノ、CO₂H、CONH₂、N-(C₁-C₄アルキル)アミド、N,N-ジ-(C₁-C₄アルキル)アミド、C₂-C₄アルキルアミド、トリフルオロメチル、C₁-C₄アルキルチオ、フェニル、置換フェニル、フェノキシ、置換フェノキシ、フェニルチオ、置換フェニルチオ、フェニル(C₁-C₄アルキル)、置換フェニル(C₁-C₄アルキル)、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、モルホリニル、キノリル、キナゾリニル、ベンゾイル、置換ベンゾイルまたはC₂-C₄アシルから選択される1~5個の置換基を有していてもよく、Bは、O、S、NH、NCN、NR₆またはNOR₆(ここで、R₆はC₁-C₅アルキルである)である]である。

2. WがNの場合、XはO、SまたはCH₂であり、Qは、

式(V) :



[式中、j、k、R₅、AおよびBはいずれも上記と同意義である]である。}

2. 式(I)中、WがCHであり、XがOまたはSであり、Qが式(II)、式(III)または式(IV)で示される、請求項1に記載のキノリン誘導体およびそれらの薬学的に許容できる塩。

3. 式(I)中、WがCHであり、XがOであり、Qが式(II)、式(III)または式(IV)で示される、請求項1に記載のキノリン誘導体およびそれらの薬学的に許容できる塩。

4. 式(I)中、XがO、SまたはCH₂であり、Qが式(V)で示される、請求項1に記載のキノリン誘導体ならびにキナゾリン誘導体、およびそれらの薬学的に許容できる塩。

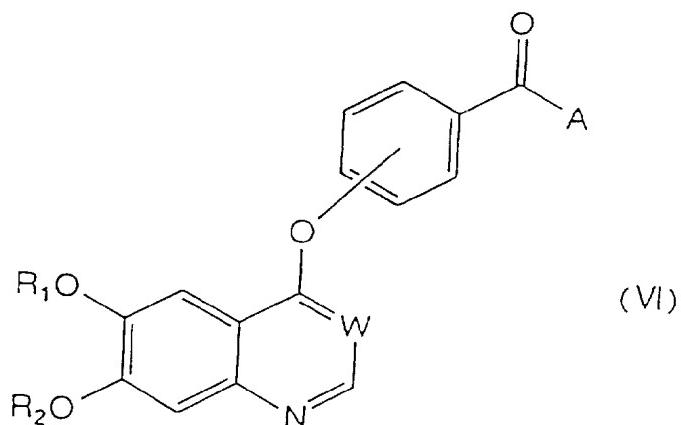
5. 式(I)中、R₁およびR₂が個別にC₁—C₅アルキルであり、Qが式(V) [式(V)中、jおよびkが0であり、Bは、O、S、NOR₆ (ここで、R₆はC₁—C₅アルキルである)である]で表わされる、請求項1に記載のキノリン誘導体ならびにキナゾリン誘導体、およびそれらの薬学的に許容できる塩。

6. 式(I)中、R₁およびR₂が個別にC₁—C₅アルキルであり、Qが式(V) [式(V)中、jが0でありかつkが1であるか、またはjが1でありかつkが0であり、R₅が水素またはメチルであり、Bは、O、S、NH、NCN、NR₆またはNOR₆ (ここで、R₆はC₁—C₅アルキルである)である]で表わされる、請求項1に記載のキノリン誘導体ならびにキナゾリン誘導体、およびそれらの薬学的に許容できる塩。

7. 式(I)中、R₁およびR₂が個別にC₁—C₅アルキルであり、Qが式(V) [式(V)中、jおよびkがともに1であり、R₅が個別に水素またはメチルであり、Bは、O、S、NH、NCN、NR₆またはNOR₆ (ここで、R₆はC₁—C₅アルキルである)である]で表わされる、請求項1に記載のキ

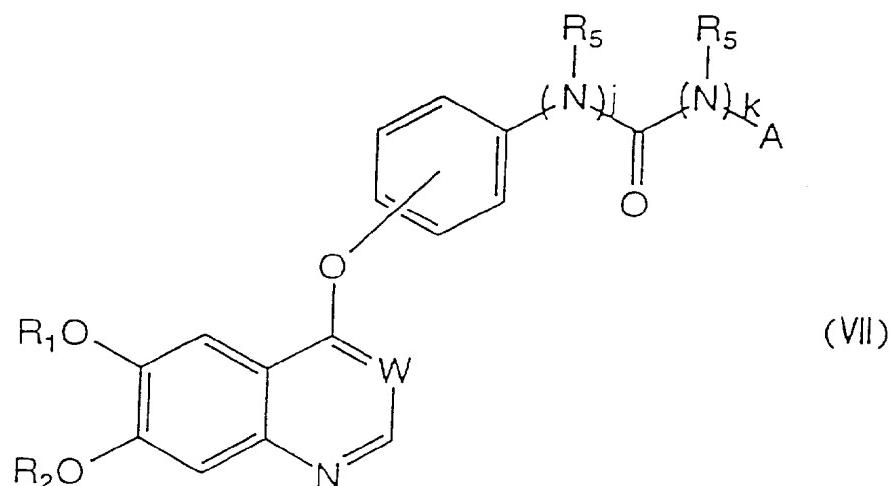
ノリン誘導体ならびにキナゾリン誘導体、およびそれらの薬学的に許容できる塩。

8. 式 (VI) :



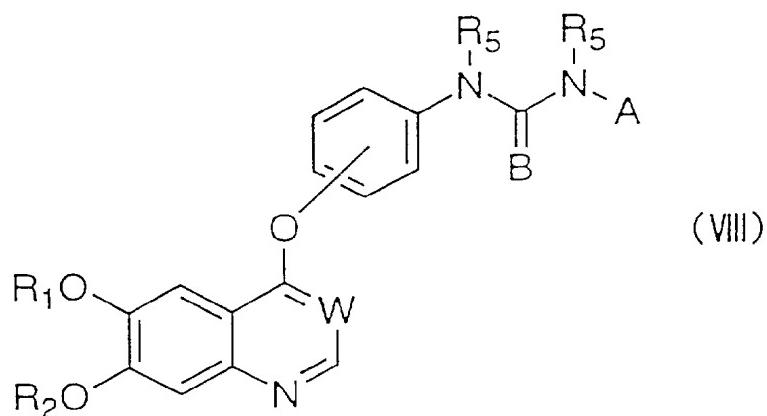
[式中、WはCHまたはNであり、R₁およびR₂は個別にC₁—C₅アルキルであり、Aはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、シクロヘプチル、フェニル、ナフチル、フリル、チエニル、ピリジルまたはピリミジニルであり、Aで表わされるこれらのアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基は、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、トリフルオロメチル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、モルホリノ、ピロリジノ、ピペリジノまたはブトキシから選択される1～5個の置換基を有していてもよい]で表わされるキノリン誘導体ならびにキナゾリン誘導体、およびそれらの薬学的に許容できる塩。

9. 式(VII) :



[式中、WはCHまたはNであり、jは0でありかつkは1であるか、またはjは1でありかつkは0であり、R₁およびR₂は個別にC₁—C₅アルキルであり、R₅は水素またはメチルであり、Aはメチル、エチル、プロピル、イソブロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、フェニル、ナフチル、フリル、チエニル、ピリジルまたはピリミジニルであり、Aで表わされるこれらのアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基は、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジブロピルアミノ、ジブチルアミノ、トリフルオロメチル、メチル、エチル、プロピル、イソブロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソブロポキシまたはブロキシから選択される1～5個の置換基を有していてもよい]で表わされるキノリン誘導体ならびにキナゾリン誘導体、およびそれらの薬学的に許容できる塩。

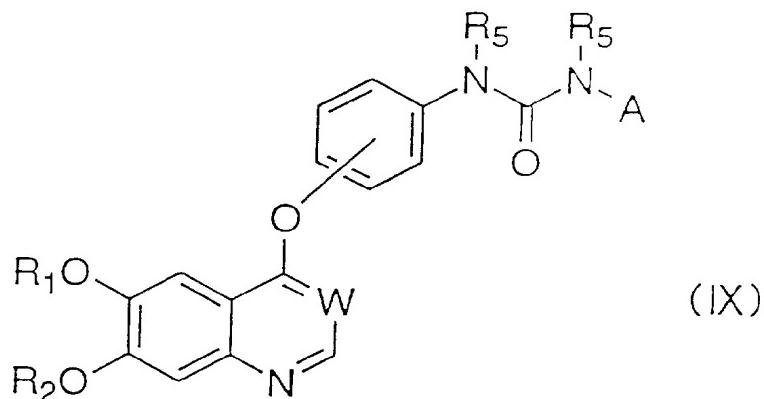
10. 式 (VIII) :



[式中、WはCHまたはNであり、R₁またはR₂は個別にC₁—C₅アルキルであり、R₅は個別に水素またはメチルであり、AはC₁—C₆アルキル、C₁—C₄アルケニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、C₁—C₄アルコキシカルボニル、フェニル、ナフチル、フリル、チエニル、ベンゾイル、アセチル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、モルホリノであり、Aで表わされるこれらのアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基は、ハロゲン、シアノ、CO₂H、CONH₂、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、C₁—C₄アルキルアミノ、ジ—(C₁—C₄アルキル)アミノ、C₁—C₅アシロキシ、C₁—C₅アシリル、C₁—C₄アルキルチオ、トリフルオロメチル、C₁—C₅アルキル、C₁—C₄アルコキシル、C₁—C₄アルコキシカルボニル、N—(C₁—C₄アルキル)アミド、N, N—ジ—(C₁—C₄アルキル)アミド、C₂—C₄アルキルアミド、エチレンジオキシ、フェニル、フェノキシ、置換フェニル、ベンゾイル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キノリル、またはキナゾリニルから選択される1～5個の置換基を有してもよく、Bは、O、S、N

H、N≡N、NR₆またはNOR₆（ここで、R₆はメチル）である]で表わされるキノリン誘導体ならびにキナゾリン誘導体、およびそれらの薬学的に許容できる塩。

11. 式(IX)：



[式中、WはCHまたはNであり、R₁およびR₂は個別にC₁—C₅アルキルであり、R₅は個別に水素またはメチルであり、AはC₁—C₆アルキル、C₁—C₄アルケニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、C₁—C₄アルコキシカルボニル、フェニル、ナフチル、フリル、チエニル、ベンゾイル、アセチル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、モルホリノであり、Aで表わされるこれらのアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基は、ハロゲン、シアノ、CO₂H、CONH₂、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、C₁—C₄アルキルアミノ、ジ—(C₁—C₄アルキル)アミノ、C₁—C₅アシロキシ、C₁—C₅アシル、C₁—C₄アルキルチオ、トリフルオロメチル、C₁—C₅アルキル、C₁—C₄アルコキシル、C₁—C₄アルコキシカルボニル、N—(C₁—C₄アルキル)アミド、N,N—ジ—(C₁—C₄アルキル)アミド、C₂—C₄アルキル]

アミド、エチレンジオキシ、フェニル、フェノキシ、置換フェニル、ベンゾイル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キノリル、またはキナゾリニルから選択される1～5個の置換基を有していてもよい]で表わされるキノリン誘導体ならびにキナゾリン誘導体、およびそれらの薬学的に許容できる塩。

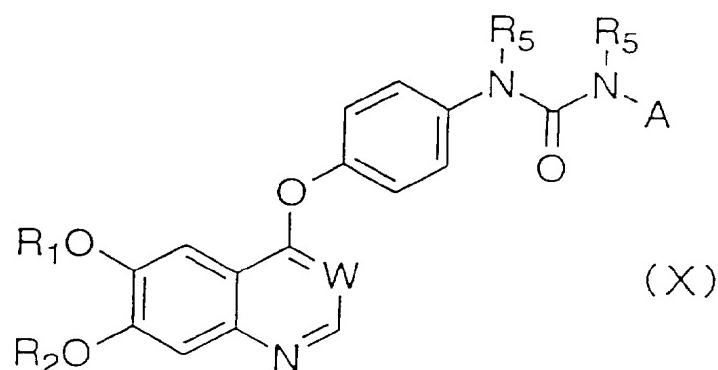
12. 式(VI)中、WがCHである、請求項8に記載のキノリン誘導体およびそれらの薬学的に許容できる塩。

13. 式(VII)中、WがCHである、請求項9に記載のキノリン誘導体およびそれらの薬学的に許容できる塩。

14. 式(VIII)中、WがCHである、請求項10に記載のキノリン誘導体およびそれらの薬学的に許容できる塩。

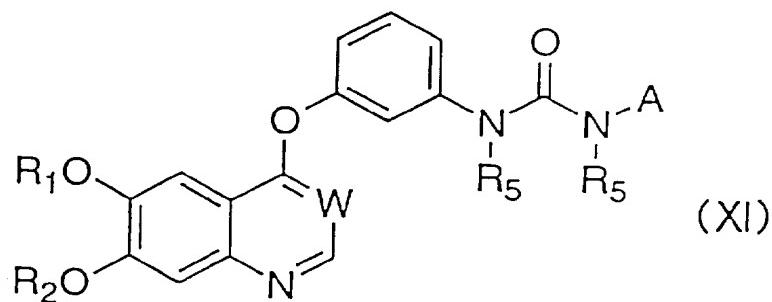
15. 式(IX)中、WがCHである、請求項11に記載のキノリン誘導体およびそれらの薬学的に許容できる塩。

16. 式(X)：



[式中、WはCHまたはNであり、R₁またはR₂は個別にC₁～C₅アルキルであり、R₅は個別に水素またはメチルであり、AはC₁～C₅アルキル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アリル、C₁～C₄アルコキシカルボニル、フェニル、ナフチル、ベンゾイルであり、Aで表わされるこれらのアルキル基、またはアリール基は、OH、CO₂H、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ニトロ、アミノ、ジー(C₁～C₄アルキル)アミノ、エチレンジオキシ、アセトキシ、メチルチオ、C₁～C₄アルコキシカルボニル、トリフルオロメチル、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルコキシ、ピリジル、またはフェニルから選択される1～5個の置換基を有していてもよい]で表わされるキノリン誘導体ならびにキナゾリン誘導体、およびそれらの薬学的に許容できる塩。

17. 式(XI) :



[式中、WはCHまたはNであり、R₁またはR₂は個別にC₁～C₅アルキルであり、R₅は個別に水素またはメチルであり、AはC₁～C₅アルキル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アリル、C₁～C₄アルコキシカルボニル、フェニル、ナフチル、ベンゾイルであり、Aで表わされるこれらのアルキル基、またはアリール基は、OH、CO₂H、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ニトロ、アミノ、ジー(C₁～C₄アルキル)アミノ、エチレンジ

オキシ、アセトキシ、メチルチオ、 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル、トリフルオロメチル、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、ピリジル、またはフェニルから選択される1～5個の置換基を有していてもよい]で表わされるキノリン誘導体ならびにキナゾリン誘導体、およびそれらの薬学的に許容できる塩。

18. 式(I)中、WがCHであり、XがOであり、 R_1 および R_2 がともにメチルであり、Qが式(V) [式(V)中、j およびkが個別に0または1であり、 R_5 が水素であり、Aは $C_1 - C_5$ アルキル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アリル、 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル、フェニル、ナフチル、ベンゾイルであり、Aで表わされるこれらのアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基は、OH、 CO_2H 、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、ニトロ、アミノ、ジー($C_1 - C_4$ アルキル)アミノ、エチレンジオキシ、アセトキシ、メチルチオ、 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル、トリフルオロメチル、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、ピリジル、またはフェニルから選択される1～5個の置換基を有していてもよく、Bは、O、S、NH、NCN、NR₆ またはNOR₆ (ここで、R₆ はメチルである)である]で表わされる、請求項1に記載のキノリン誘導体およびそれらの薬学的に許容できる塩。

19. 式(I)中、WがCHであり、 R_1 、 R_2 がともにメチルであり、 R_5 がともに水素である、請求項16に記載の化合物およびそれらの薬学的に許容できる塩。

20. 6, 7-ジメトキシ-4-(2-メトキシフェノキシ)キノリン、6, 7-ジメトキシ-4-(3-メトキシフェノキシ)キノリン、6, 7-ジメトキシ-4-(4-メトキシフェノキシ)キノリン、4-(3-フルオロフェノキシ)-6, 7-ジメトキシキノリン、4-(3-ヒドロキシフェノキシ)-6, 7-ジメトキシキノリン、4-(4-プロモフェノキシ)-6, 7-ジメトキシキノ

リン、4-(3,4-ジメトキシフェノキシ)-6,7-ジメトキシキノリン、6,7-ジメトキシ-4-(1-ナフチルオキシ)キノリン、6,7-ジメトキシ-4-(2-ナフチルオキシ)キノリン、6,7-ジメトキシ-4-(5-メトキシ-1-ナフチルオキシ)キノリン、6,7-ジメトキシ-4-(6-メトキシ-2-ナフチルオキシ)キノリン、6,7-ジメトキシ-4-(7-メトキシ-2-ナフチルオキシ)キノリン、6,7-ジメトキシ-4-(5-キノリルオキシ)キノリン、6,7-ジメトキシ-4-(6-キノリルオキシ)キノリン、4-(4-インドリルオキシ)-6,7-ジメトキシキノリン、4-(5-インドリルオキシ)-6,7-ジメトキシキノリン、6,7-ジメトキシ-4-(3-メトキシフェニルチオ)キノリンまたは6,7-ジメトキシ-4-(4-メトキシフェニルチオ)キノリンから選択される、請求項1に記載の式(I)で表わされる化合物およびそれらの薬学的に許容できる塩。

21. (4-n-ブチルフェニル){4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}メタノン、(4-t-ブチルフェニル){4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}メタノン、(4-トリフルオロメチルフェニル){4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}メタノン、(4-t-ブチルフェニル){4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}メタノン、(4-t-ブチルフェニル){4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)メチル]フェニル}メタノン、N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-シクロヘキサンカルボキサミド、N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-(4-ニトロフェニル)カルボキサミド、N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-(N,N-ジメチルアミノフェニル)カルボキサミド、N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-(4-アセチルフェニル)カルボキ

サミド、N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} - (4-n-ブチルフェニル) カルボキサミド、N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} - (4-ブトキシフェニル) カルボキサミド、N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} - (4-ブロモフェニル) カルボキサミド、N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -シクロペンタンカルボキサミド、N- (4-n-ブチルフェニル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア、N- (4-t-ブチルフェニル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア、N- (2-トリフルオロメチルフェニル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア、N- (3-トリフルオロメチルフェニル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア、N- (4-トリフルオロメチルフェニル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア、N- (2-メトキシフェニル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア、N- (3-メトキシフェニル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア、N- (4-メトキシフェニル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア、N- (2-フルオロフェニル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア、N- (3-フルオロフェニル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア、N- (4-フルオロフェニル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア、N- (4-アセチルフェニル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア、N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -

リル)オキシ]フェニル}ウレアから選択される、請求項1に記載の式(I)で表わされる化合物およびそれらの薬学的に許容できる塩。

22. 請求項1～21のいずれか一項に記載の血小板由来成長因子受容体自己リン酸化阻害作用を有する化合物およびそれらの薬学的に許容できる塩からなる群から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有する薬学的組成物。

23. 請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物およびそれらの薬学的に許容できる塩からなる群から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有する腫瘍の治療に使用可能な薬学的組成物。

24. 請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物およびそれらの薬学的に許容できる塩からなる群から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有する乾癬の治療に使用可能な薬学的組成物。

25. 請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物およびそれらの薬学的に許容できる塩からなる群から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有するアテローム性動脈硬化症治療に使用可能な薬学的組成物。

26. 請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物およびそれらの薬学的に許容できる塩からなる群から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有する経皮的冠動脈形成術やバイパス形成術後の再狭窄の治療に使用可能な薬学的組成物。

27. 請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物およびそれらの薬学的に許容できる塩からなる群から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有する糸球体腎炎治療に使用可能な薬学的組成物。

28. 請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物およびそれらの薬学的に許容できる塩からなる群から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有する臓器線維症の治療に使用可能な薬学的組成物。

29. 請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物およびそれらの薬学的

に許容できる塩からなる群から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有する白血病の治療に使用可能な薬学的組成物。

30. 請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物およびそれらの薬学的に許容できる塩からなる群から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有する関節リウマチの治療に使用可能な薬学的組成物。

31. 請求項5、8、12のいずれか一項に記載の化合物およびそれらの薬学的に許容できる塩からなる群から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有する糸球体腎炎治療に使用可能な薬学的組成物。

32. 請求項7、10、11、14、15、16、17、19のいずれか一項に記載の化合物およびそれらの薬学的に許容できる塩からなる群から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有する腫瘍の治療に使用可能な薬学的組成物。

33. 請求項7、10、11、14、15、16、17、19のいずれか一項に記載の化合物およびそれらの薬学的に許容できる塩からなる群から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有する白血病の治療に使用可能な薬学的組成物。

34. 請求項7、10、11、14、15、16、17、19のいずれか一項に記載の化合物およびそれらの薬学的に許容できる塩からなる群から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有する関節リウマチの治療に使用可能な薬学的組成物。

35. 異常増殖の腫瘍の治療を要する患者に治療有効量の請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物を投与することからなる異常増殖の腫瘍の治療方法。

36. 乾癬の治療を要する患者に治療有効量の請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物を投与することからなる乾癬の治療方法。

37. アテローム性動脈硬化症の治療を要する患者に治療有効量の請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物を投与することからなるアテローム性動脈

硬化症の治療方法。

38. 経皮的冠動脈形成術やバイパス形成術後の再狭窄の治療を要する患者に治療有効量の請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物を投与することからなる経皮的冠動脈形成術やバイパス形成術後の再狭窄の治療方法。

39. 糖尿病の治療を要する患者に治療有効量の請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物を投与することからなる糖尿病の治療方法。

40. 臓器線維症の治療を要する患者に治療有効量の請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物を投与することからなる臓器線維症の治療方法。

41. 白血病の治療を要する患者に治療有効量の請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物を投与することからなる白血病の治療方法。

42. 関節リウマチの治療を要する患者に治療有効量の請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物を投与することからなる関節リウマチの治療方法。

43. 糖尿病の治療を要する患者に治療有効量の請求項5、8、12のいずれか一項に記載の化合物を投与することからなる糖尿病の治療方法。

44. 腫瘍の治療を要する患者の治療有効量の請求項7、10、11、14、15、16、17、19のいずれか一項に記載の化合物を投与することからなる腫瘍の治療方法。

45. 白血病の治療を要する患者に治療有効量の請求項7、10、11、14、15、16、17、19のいずれか一項に記載の化合物を投与することからなる白血病の治療方法。

46. 関節リウマチの治療を要する患者に治療有効量の請求項7、10、11、14、15、16、17、19のいずれか一項に記載の化合物を投与することからなる関節リウマチの治療方法。

47. 薬学的組成物を製造するための、請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物の使用。

48. 抗腫瘍剤を製造するための、請求項7、10、11、14、15、
16、17、19のいずれか一項に記載の化合物の使用。

49. 関節リウマチ治療剤を製造するための、請求項7、10、11、14、
15、16、17、19のいずれか一項に記載の化合物の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/03229

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07D215/20, 215/22, 215/36, 239/74, 239/88, 239/93,
401/12, 405/12, 409/12, 491/056, A61K31/47, 31/505

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07D215/20, 215/22, 215/36, 239/74, 239/88, 239/93,
401/12, 405/12, 409/12, 491/056, A61K31/47, 31/505

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 6-507643, A (Rhone-Poulenc Rorer International (Holdings) Inc.), September 1, 1994 (01. 09. 94) & WO, 92/20642, A	1-34, 47-49
Y	US, 5480883, A (Rhone-Poulenc Rorer Pharmaceuticals Inc.), January 2, 1996 (02. 01. 96) (Family: none)	1-34, 47-49
Y	JP, 60-120872, A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), June 28, 1985 (28. 06. 85) (Family: none)	1-34, 47-49
Y	JP, 57-158780, A (Bristol-Myers Co.), September 30, 1982 (30. 09. 82) & US, 4343940, A & DE, 3203770, A	1-43, 47-49

<input type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of Box C.	<input type="checkbox"/>	See patent family annex.
--------------------------	--	--------------------------	--------------------------

• Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search January 10, 1997 (10. 01. 97)	Date of mailing of the international search report January 21, 1997 (21. 01. 97)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/03229

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 35 - 46
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 35 to 46 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. Cl' C 07D 215/20, 215/22, 215/36, 239/74, 239/88,
239/93, 401/12, 405/12, 409/12, 491/056,
A 61K 31/47, 31/505

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. Cl' C 07D 215/20, 215/22, 215/36, 239/74, 239/88,
239/93, 401/12, 405/12, 409/12, 491/056,
A 61K 31/47, 31/505

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	J P, 6-507643, A (ローヌーブーラン ローラー インターナショナル (ホウルディングス) インコーポレイテッド) 1. 9月. 1994 (01. 09. 94) & WO, 92/20642, A	1-34, 47-49
Y	U S, 5480883, A (ローヌーブーラン ローラー ファーマシューティカル インコーポレイテッド) 2. 1月. 1996 (02. 01. 96) (ファミリーなし)	1-34, 47-49
Y	J P, 60-120872, A (協和発酵株式会社) 28. 6月. 1985 (28. 06. 85) (ファミリーなし)	1-34, 47-49
Y	J P, 57-158780, A (ブリストルマイヤーズ・カンパニー) 30. 9月. 1982 (30. 09. 82) & U S, 4343940, A&DE, 3203770, A	1-43, 47-49

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

10. 01. 97

国際調査報告の発送日

21.01.97

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

佐野 整博

印

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの1の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 35-46 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、

人の身体の治療による処置方法である。

2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの2の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。